

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS LOW-T3-SYNDROM BEI PATIENTEN MIT AKUTER PANKREATITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Vera Carolin Kömpf

2014

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DAS LOW-T3-SYNDROM BEI PATIENTEN MIT AKUTER PANKREATITIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Vera Carolin Kömpf

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Tanja Brännler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Markus Steinbauer
Tag der mündlichen Prüfung:	2. Oktober 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Akute Pankreatitis	8
1.1.1	Genese.....	8
1.1.2	Pathophysiologie.....	9
1.1.3	Diagnose.....	11
1.1.4	Therapie	13
1.2	Scores	16
1.2.1	Ranson-Score.....	16
1.2.2	Imrie-Score	16
1.2.3	APACHE-II-Score	17
1.2.4	Simplified Acute Physiology Score II.....	18
1.2.5	Multiple Organ Dysfunction Score	19
1.2.6	Therapeutic Intervention Scoring System	19
1.3	Entzündungsparameter.....	20
1.3.1	C-Reaktives Protein	20
1.3.2	Interleukin 6	21
1.3.3	Procalcitonin.....	22
1.4	Schilddrüsenhormone	23
1.4.1	Thyreoida-stimulierendes Hormon	23
1.4.2	Triiodthyronin.....	25
1.4.3	Thyroxin.....	25
1.5	Non-Thyroidal-Illness-Syndrom.....	26
1.5.1	Pathophysiologie.....	26
1.5.2	Diagnose.....	29
1.5.3	Therapie	30
2	Fragestellung.....	32
3	Material und Methoden.....	33
3.1	Patienten	33
3.2	Klinische Datenerhebung	33
3.3	Laborchemische Datenerhebung	35
3.4	Statistische Auswertung.....	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Patientencharakteristika	37
4.1.1	Demographische Daten.....	37
4.1.2	Genese der Pankreatitis	38

4.1.3	Pathophysiologie	39
4.1.4	Krankenhausaufenthalt, Intensivaufenthalt, Beatmung.....	41
4.1.5	Schilddrüsenwerte	42
4.1.6	Scores bei Aufnahme.....	43
4.1.7	Entzündungsparameter.....	44
4.1.8	Therapie	45
4.1.9	Outcome.....	46
4.2	Patienten mit Non-Thyroidal-Illness-Syndrom.....	47
4.2.1	Demographische Daten.....	47
4.2.2	Genese.....	49
4.2.3	Pathophysiologie.....	50
4.2.4	Krankenhausaufenthalt, Intensivaufenthalt, Beatmung.....	52
4.2.5	Schilddrüsenhormone	54
4.2.6	Scores	55
4.2.7	Entzündungsparameter.....	56
4.2.8	Therapie	57
4.2.9	Outcome.....	61
4.3	Patienten ohne Non-Thyroidal-Illness-Syndrom.....	62
4.3.1	Demographische Daten.....	62
4.3.2	Genese.....	63
4.3.3	Pathophysiologie.....	64
4.3.4	Krankenhausaufenthalt und Intensivaufenthalt	65
4.3.5	Schilddrüsenhormone	66
4.3.6	Scores	67
4.3.7	Entzündungsparameter.....	68
4.3.8	Therapie	69
4.3.9	Outcome.....	70
4.4	Vergleich der Gruppen	70
4.4.1	NTIS und kein NTIS	70
4.4.2	Vergleich der einzelnen Gruppen.....	75
5	Diskussion.....	85
6	Zusammenfassung.....	89
7	Literaturverzeichnis.....	90
8	Tabellenverzeichnis	99
9	Abbildungsverzeichnis.....	100
10	Abkürzungsverzeichnis.....	101

11	Danksagung	103
----	------------------	-----

1 Einleitung

1.1 Akute Pankreatitis

Obwohl sich seit der ersten systematischen Analyse der akuten Pankreatitis 1989 vieles verändert hat, ist sie nach wie vor eine wichtige internistische Krankheit [1]. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung, die ein Zusammenarbeiten verschiedener Fachrichtungen erfordert und bei der immer noch nicht alle Fragen geklärt sind. Es besteht also weiterhin Forschungsbedarf [2].

Die Inzidenz liegt zwischen 5 und 38 pro 100.000, Daten von Phillip et al. zeigen eine dabei eher steigende Inzidenz mit 42 Erkrankungen pro 100.000 pro Jahr [3, 4]. Eine der Schwierigkeiten bei der Behandlung sind die unterschiedlich schweren Ausprägungen der Erkrankung. In 80 bis 90% der Fälle liegt eine milde ödematöse Pankreatitis vor, die in der Regel folgenlos abheilt und eine Letalität von unter 1% zeigt. Jedoch erleiden etwa 10 bis 20% der Patienten eine schwere, nekrotisierende Pankreatitis, wovon 10 bis 25% tödlich verlaufen [5]. Diese hohe Letalität wird meist im Rahmen einer Sepsis [6] oder eines *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) beobachtet, die beide häufig zu einem Multiorganversagen führen [7, 8]. Für das *Outcome* des Patienten ist es also wichtig möglichst früh zu erkennen, welchen Verlauf die Erkrankung nehmen wird und welche Faktoren diesen Verlauf beeinflussen können, um so möglichst gezielt und früh zu reagieren.

1.1.1 Genese

Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einer akuten Pankreatitis führen können, jedoch bleibt die Ursache bei 15 bis 20% der Patienten unklar [2]. Die biliäre und die alkoholinduzierte Pankreatitis treten am häufigsten auf. In den Industrienationen sind sie mit jeweils etwa 35 bis 40% der Pankreatitiden vertreten [3, 9], die biliäre mit etwa 38%, die alkoholinduzierte Pankreatitis mit etwa 36% [10]. Dabei zeigen Frauen häufiger eine biliäre Pankreatitis, Männer hingegen haben häufiger Alkohol als Auslöser aufzuweisen [2].

Iatrogene Pankreatitiden sind unter den seltenen Ursachen für die akute Pankreatitis einzuordnen. Hierzu gehören das Auftreten einer akuten Pankreatitis nach einer ERCP, die medikamentös-induzierte Pankreatitis und die postoperativ auftretende Pankreatitis [2,

3, 5]. Das Risiko, eine Post-ERCP-Pankreatitis zu erleiden, liegt bei etwa 1 bis 5% und steigt bei häufiger Sondierung der Papille an. Auch junge, vor allem weibliche Patienten haben ein höheres Risiko [10]. Medikamente, die mit einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang stehen, sind beispielsweise Azathioprin, Furosemid, Östrogene, Sulfonamide, Tetrazykline, Thiaziddiuretika, Valproinsäure und Vincaalkaloide [11, 12]. Während einige Autoren in 3 bis 5% der Fälle von einer medikamentös-induzierten Pankreatitis ausgehen [3], rechnen Andere mit etwa 1,4 bis 2% [2, 12, 13].

Zu den weiteren seltenen Ursachen der akuten Pankreatitis gehören der Hyperparathyreoidismus bzw. die Hyperkalziämie und die Hyperlipidämie, (mit etwa 1-4% der Fälle [2]) und die Autoimmunpankreatitis [14]. Des Weiteren stehen verschiedene Virusinfekte (z.B. Mumps, CMV, HIV) im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis. Angeborene Fehlbildungen, wie das Pankreas divisum sowie Traumata und Tumoren können ebenfalls Auslöser für die Erkrankung sein [3, 5, 15].

Wenn keine Ursache zu finden ist, spricht man von einer idiopathischen Pankreatitis. Zum Teil ist dann jedoch in der abdominalen Sonographie nicht zu detektierende Mikrolithiasis der Auslöser [16].

1.1.2 Pathophysiologie

Obwohl die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis seit längerer Zeit erforscht wird, gibt es nach wie vor keine Klarheit über die Entstehung bei den verschiedenen Ursachen der Pankreatitis. Bestimmte Theorien werden zum Teil nach wie vor kontrovers diskutiert und es sind noch längst nicht alle Fragen beantwortet [10, 17]. Das Verständnis der Krankheitsentstehung wird dadurch erschwert, dass die akute Pankreatitis meist schnell und ohne vorhergehende Anzeichen auftritt [10]. Durch eine vorzeitige Aktivierung von Pankreasenzymen im Pankreas selbst, kommt es zu einer Autodigestion und einer anfänglich nicht-bakteriellen Entzündungsreaktion. Es bildet sich ein Ödem des Pankreas. Diese leichtere, ödematöse Form der akuten Pankreatitis heilt bei 80 bis 90% der Patienten wieder aus [18]. Es kann jedoch im Verlauf zu einem *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), zur Nekrosenbildung und Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes sowie Multiorganversagen kommen, bei dem dann von einer schweren akuten Pankreatitis die Rede ist [3, 19].

Der häufigste Auslöser einer akuten Pankreatitis sind Gallensteine. Hierbei kommt es durch eine Verlegung des Pankreasgangs zu einem Rückstau des Pankreassekrets und damit zu einem Anstieg des Drucks in den Pankreasgängen. Der Reflux von aktivierten Verdauungsenzymen wie Trypsin und die damit verbundene Autodigestion führt zu einer Zerstörung der azinären Zellen [10]. Die daraus resultierenden Effekte werden im Folgenden wiedergegeben.

Der Pathomechanismus, der bei allen Ätiologien der akuten Pankreatitis zugrunde zu liegen scheint, ist eine Schädigung der Azinuszellen mit anschließender Entzündungsreaktion. Diese entsteht vor allem durch die intrazelluläre Aktivität von Trypsin, der damit verbundenen Aktivierung von weiteren Verdauungsenzymen sowie mit der Entstehung von Sauerstoffradikalen. Die Aktivierung der Verdauungsenzyme wird auf eine gestörte Sekretion der Enzyme aus den azinären Zellen zurückgeführt. Einige Autoren verweisen hierbei unter anderem auf die lysosomale Hydrolase Cathepsin B, die ebenfalls in der Azinuszelle vorliegt und entscheidend bei der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin mitwirkt (s.u.) [17]. Zudem sind hohe Calcium-Konzentrationen auch an der Aktivierung von Trypsinogen beteiligt und führen dazu, dass Trypsin seltener hydrolysiert wird. Die Schutzmechanismen, die dafür Sorgen, dass vorzeitig aktiviertes Trypsin wieder abgebaut wird bzw. Trypsinogen gar nicht erst aktiviert wird, sind im Zuge der akuten Pankreatitis nicht ausreichend. Es wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung nur entstehen kann, wenn die bestehenden Schutzmechanismen ausgelastet sind [2].

Durch die Zellschädigung und die Blockade des normalen Sekretionsweges der Verdauungsenzyme kommt es zum Austritt der Enzyme ins Interstitium. Die Freisetzung vasoaktiver Substanzen (z.B. Endothelin und NO) und proinflammatorischer Zytokine (z.B. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, PAF) triggern die Einwanderung von Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen und Monozyten [18]. Die eingewanderten Leukozyten bewirken wiederum die Ausschüttung von pro- (z.B. TNF- α , IL-6, IL-1) und auch antiinflammatorischen (z.B. IL-10 [18]) Mediatoren [20]. Ein starker Interleukin 6 (IL-6) Anstieg im Pankreas ist beispielsweise schon früh im Krankheitsverlauf zu finden. Dies wird vor allem auf die Ausschüttung aus eingewanderten Makrophagen zurückgeführt [21].

Die Ausschüttung von weiteren Entzündungsmediatoren wird zudem durch die Aktivierung von NF- κ B, einem Transkriptionsfaktor, welcher in den Azinus- und

Endothelzellen aktiv ist, verstärkt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Aktivierung eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis spielt [22]. Wang et al. zeigten zudem, dass NF- κ B an der Mikrozirkulation beteiligt ist [23].

Lerch et al. stellten die Hypothese auf, dass bei der Entstehung der äthyltoxisch induzierten akuten Pankreatitis Trypsin nicht die Rolle eines Aktivators für die anderen Verdauungsenzyme spielt, sondern an deren Hemmung beteiligt ist. Außerdem versuchten sie bei äthyltoxisch ausgelösten Pankreatitiden zu zeigen, dass Trypsinogen durch Cathepsin B aktiviert wird, und keine Autoaktivierung vorliegt. Die Arbeitsgruppe machte deutlich, dass es Anzeichen gibt, dass Ethanol direkt in die Aktivierung der Zymogenen, die an der Verdauung beteiligt sind, eingreifen kann [17].

Kommt es zu Perfusionsstörungen des Pankreas, wird die Nekrosenbildung begünstigt. Zu Beginn sind diese Nekrosen meist noch nicht genau abgrenzbar. In den ersten zwei Wochen der Erkrankung wird also das klinische Bild von einem SIRS, ohne bakterielle Infektion der Nekrosen geprägt. Im weiteren Verlauf, etwa nach 14 Tagen, steigt die Gefahr der Superinfektion an. Vor allem bei ausgedehnten Nekrosen erhöht sich die Infektionsgefahr und es kann zu einer Sepsis kommen [24]. Die bakterielle Superinfektion der Nekrosen erfolgt vor allem aufgrund von Translokation aus dem Darm [23].

Für die Entstehung eines Multiorganversagens, werden ebenfalls die verschiedenen inflammatorischen Mediatoren verantwortlich gemacht, da diese nicht nur auf das Pankreas selbst wirken, sondern auf den gesamten Organismus. Hier sind vor allem Lunge, Niere, Herzkreislaufsystem und ZNS zu nennen [20].

1.1.3 Diagnose

Die Diagnose der akuten Pankreatitis wird unter Berücksichtigung der Klinik sowie der laborchemischen Untersuchung gestellt. Der epigastrische Oberbauchschmerz, häufig mit Ausstrahlung in den Rücken, ist hierbei das Leitsymptom. Einige Patienten berichten auch von gürtelförmigen Oberbauchschmerzen, der Schmerz kann periumbilikal vorkommen und in den Unterbauch oder in die Brust ausstrahlen [25]. Ebenso kommen meist Übelkeit und Erbrechen hinzu. Bei der Untersuchung des Abdomens kann man einen sogenannten „Gummibauch“ finden, eine federnde Konsistenz der Bauchdecke. Die Darmgeräusche sind meist vermindert [5, 9]. Zusätzlich tritt bei einigen Patienten Fieber als Ausdruck der Entzündung auf [3]. Es kann bereits in frühen Krankheitsphasen zu Hypotonie und

gesteigerter Atemfrequenz kommen [25]. Ein selteneres Phänomen, das Grey Turner Zeichen, wurde 1919 von dem Chirurgen George Grey Turner beschrieben: Es handelt sich um rötlich bis grünliche Verfärbungen der lateralen Bauchwand bei schwerer akuter Pankreatitis und kommt gemeinsam mit dem Cullen-Zeichen, einer Verfärbung periumbilikal, bei etwa 1-3% der Patienten vor. Dabei handelt es sich um Ekchymosen, die durch das Eindringen von Pankreasexsudat in das subkutane Gewebe hervorgerufen werden und Zeichen einer schlechten Prognose sind [26].

Bei der laborchemischen Untersuchung findet man eine Serumlipase, die auf das dreifache der Norm erhöht ist [5, 9, 27]. Im Vergleich zur Amylase ist die Lipase im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität der bessere Laborparameter zur Diagnose einer akuten Pankreatitis [25]. Für die weitere Diagnostik, Schweregradeinschätzung und Therapie sind zudem andere Laborparameter wichtig und hilfreich. Hierzu zählen das Blutbild, die Elektrolyte (insbesondere auch Kalzium), Kreatinin, Harnstoff, Glucose, die Triglyceride, Bilirubin, CRP, PCT und IL-6. Die Durchführung einer Blutgasanalyse ist ebenfalls sinnvoll [25]. Für die Prognose können zudem weitere Laborparameter wichtig sein, die in Kapitel 1.2 aufgezeigt werden.

Sonographisch kann man, sofern das Pankreas einsehbar ist, häufig ein ödematös verändertes Organ sehen. Begleitend kann freie Flüssigkeit in der Umgebung des Pankreas vorkommen. Im Ultraschall kann man zudem beispielsweise Erweiterungen der Gallengänge und vorhandene Gallensteine sehen, die wiederum den Hinweis auf die Genese der akuten Pankreatitis geben [5]. Bei Patienten, bei denen trotz klinischer, laborchemischer sowie sonographischer Untersuchungen keine Diagnose gestellt werden kann, müssen weitere bildgebende Verfahren erwogen werden. Eine Computertomographie mit Kontrastmittel (KM-CT) kann sinnvoll und nützlich sein, auch um eventuell vorhandene Nekrosen darzustellen. Da sich diese zu Beginn der Erkrankung häufig noch nicht darstellen lassen, sollte ein KM-CT nach Möglichkeit jedoch frühestens nach etwa 48 Stunden durchgeführt werden. Die CT kann auch bezüglich der Genese Hinweise geben und Komplikationen der benachbarten Organe zeigen [27, 28]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) liefert eine weitere Möglichkeit das Pankreas darzustellen. Sie sollte nach Möglichkeit bevorzugt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kontrastmittelallergie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine biliäre Genese ist es sinnvoll, eine Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP)

durchzuführen. Die Endosonographie kann zur Darstellung kleiner Konkremeente hilfreich sein [16]. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird meist nur noch zur interventionellen Therapie durchgeführt, da oben genannte weniger Invasive Maßnahmen zur Verfügung stehen [27].

Zur Ätiologie der akuten Pankreatitis kann bereits die Anamnese Hinweise geben, die dann später durch weitere diagnostische Verfahren ergänzt wird. Von einer biliären Ursache kann man ausgehen, wenn ein begleitender Ikterus auftritt oder kolikartige Schmerzen im Voraus beschrieben wurden. Ein bestehender Alkoholabusus ohne Hinweise auf andere Ursachen kann auf eine alkoholinduzierte Pankreatitis deuten. Für die Ursachenfindung ist zudem die Frage nach Medikamenten sowie die nach bestehenden Stoffwechselerkrankungen, nach vor kurzem durchgeführten Operationen oder Interventionen von Bedeutung [5].

Die verschiedenen Differentialdiagnosen der akuten Pankreatitis sollten außerdem bei der Diagnosestellung beachtet werden, da sie mehr oder weniger schnelles Handeln erfordern. In Betracht kommen Aortendissektion, Myokardinfarkt, mesenteriale Ischämie, perforierte Ulzera, Ileus, Cholezystitis, Appendizitis, Divertikulitis, Extrauterin gravidität und Nierenkolik [5, 25].

1.1.4 Therapie

Die Patienten mit milder akuter Pankreatitis werden vor allem symptomatisch behandelt. Hierzu gehören eine adäquate Schmerztherapie, die Volumensubstitution und die Behandlung der Ursache. Bei der schweren nekrotisierenden Pankreatitis müssen die Patienten frühzeitig auf der Intensivstation betreut werden und gegebenenfalls Organersatzverfahren angewendet werden [5, 29].

Die Volumensubstitution ist eine sehr wichtige Maßnahme bei der Therapie der akuten Pankreatitis. Durch Verschiebung der Flüssigkeit besteht bei den Patienten ein intravasaler Volumenmangel und daher ein erhöhter Flüssigkeitsbedarf. Gardner et al. konnten zeigen, dass insbesondere eine frühe aggressive Volumentherapie entscheidend ist und die Mortalität beeinflussen kann. Dabei sollte innerhalb von 24 Stunden ein Drittel des Volumens, das in den kommenden 72 Stunden verabreicht würde, gegeben werden [30]. Die Flüssigkeitssubstitution sollte kontrolliert erfolgen und der ZVD, der mittlere arterielle Druck und die Urinausscheidung überwacht werden [27]. Der Hämatokrit sollte

30 bis 35% betragen, da ein erhöhter Hämatokrit ($> 44\%$) bereits bei Aufnahme einen schweren Verlauf anzeigen kann und mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Sollte die alleinige Volumengabe nicht ausreichen, müssen Katecholamine (v.a. Noradrenalin) verabreicht werden [5].

Eine frühe enterale Ernährung führt laut mehreren Studien zu einer besseren Prognose [31, 32]. Sun et al. konnten zeigen, dass bei den Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme enteral ernährt wurden, weniger Infektionen des Pankreas, weniger Organversagen sowie eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zu verzeichnen waren [31]. Bei schwerem Verlauf kann durch eine Magen- oder Jejunalsonde eine enterale Ernährung begonnen werden und evtl. durch parenterale Ernährung ergänzt werden, falls der Kalorienbedarf enteral nicht gedeckt werden kann [5]. Bei Patienten mit einem leichten Verlauf der akuten Pankreatitis kann der Appetit des Patienten zur Therapieentscheidung hinzugezogen werden. Sobald keine Übelkeit und Erbrechen vorliegen, kann ein langsamer Nahrungsaufbau erfolgen [9].

Die akute Pankreatitis geht häufig mit starken Schmerzen einher, weshalb eine adäquate Schmerztherapie sehr wichtig für die Patienten ist. Hierzu wird häufig ein Nicht-Opioid Analgetikum gegeben, evtl. durch ein Opioid ergänzt. Ebenfalls kommen auch Opiate zur Anwendung, da die Analgesie sonst nicht ausreicht. Bei weiterhin bestehenden, starken Schmerzen kann die Anlage eines Periduralkatheters erfolgen [33, 34].

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie, um einer möglichen Infektion der Nekrosen entgegen zu wirken, wird nicht empfohlen. Die Mortalität sowie die Infektionsrate der Nekrosen ergaben in einer 2007 durchgeführten Doppel-Blind Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Antibiotikum [35]. Bei nachgewiesener Infektion sollte eine gezielte Antibiotikatherapie durchgeführt werden. Bei ausgedehnten Nekrosen kann es teilweise nötig sein ohne Nachweis eines Erregers mit einer empirischen Therapie zu beginnen, da insbesondere nach etwa 14 Tagen die Gefahr von Superinfektionen steigt [9].

Da es bei der Therapie einer biliären Pankreatitis mit begleitender akuter Cholangitis und bei Steinen im *Ductus choledochus* besonders wichtig ist das Abflusshindernis zu beseitigen, sollte möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden eine ERCP durchgeführt werden [27, 36]. Auch zur Behandlung der Komplikationen der akuten Pankreatitis stehen eine Reihe interventioneller sowie operativer Verfahren zur Verfügung. Insgesamt sollte

die Therapie interdisziplinär unter Einbeziehung von Gastroenterologen, Radiologen sowie Chirurgen erfolgen und nach dem „Step-Up Approach“ Prinzip durchgeführt werden [37].

Eine perkutane Drainagenanlage zur Ableitung von Flüssigkeitsformationen kann entweder CT- oder Ultraschallgesteuert durchgeführt werden. Bei der CT-gesteuerten Anlage können meist mehrere und größere Drainagen eingelegt werden, sodass auch eine Spülung möglich wird und nekrotisches Gewebe dadurch teilweise schon entfernt werden kann [38]. Zudem besteht während der CT-gesteuerten Drainagenanlage die Möglichkeit eine perkutane Nekrosektomie durchzuführen, um solide Anteile und nekrotisches Gewebe zu entfernen [39]. Weiterhin steht die transgastrale oder transduodenale Drainagenanlage bzw. Nekrosektomie zur Verfügung [40].

Bei symptomatischen Pseudozysten des Pankreas kann die Einlage eines Stents mithilfe einer Endosonographie oder ERCP zum Einsatz kommen. Bei großen, infizierten Pseudozysten kann es jedoch auch nötig sein, eine transgastrale oder transduodenale Drainagenanlage durchzuführen [41].

Als invasivste Möglichkeit zur Entfernung infizierten nekrotischen Gewebes bei der Therapie der schweren akuten Pankreatitis stehen operative Möglichkeiten zur Verfügung. Jedoch wurde von einer operativen Therapie in den letzten Jahren vermehrt Abstand genommen, da sich die Anwendung oben genannter minimalinvasiver Verfahren als positiv oder gleichwertig erwiesen haben und sie daher bevorzugt eingesetzt werden [37]. Die interventionellen Verfahren können teilweise anstelle einer Operation durchgeführt werden, oder andernfalls ein operatives Vorgehen auf einen späteren Zeitpunkt verschieben [39]. Da sich einerseits die Nekrosen im späteren Krankheitsverlauf besser vom gesunden Pankreasgewebe unterscheiden lassen, sollte die operative Nekrosektomie so spät wie möglich durchgeführt werden, andererseits ist es primäres Ziel, die septische Situation des Patienten zunächst zu stabilisieren. Neben der Nekrosektomie umfasst die operative Therapie auch die Behandlung der Ursachen der akuten Pankreatitis, wie zum Beispiel eine Cholezystolithiasis oder ein obstruierender Tumor der Papille, deren Beseitigung oder Rezidivprophylaxe nur operativ möglich ist [42]. Weitere Indikationen zu einer möglicherweise auch notfallmäßig durchgeführten Laparatomie sind intraabdominelle Blutungen durch Gefäßarrosionen und das abdominelle Kompartmentsyndrom [36].

1.2 Scores

Die akute Pankreatitis ist, je nach Ausprägung, eine schwerwiegende Erkrankung, die häufig eine intensive Behandlung erfordert. Daher ist es wichtig, dass man möglichst früh im Krankheitsverlauf abschätzen kann, wie die Entwicklung aussehen könnte und wie die Prognose ist. Dazu wurden verschiedene Scores entwickelt, die hierbei hilfreich sind [25].

1.2.1 Ranson-Score

Der Ranson-Score dient der Erfassung verschiedener klinischer Parameter, um den Schweregrad einer akuten Pankreatitis einzuschätzen. John Ranson et al. erforschten bereits 1974 verschiedene Einflussgrößen, um die Prognose einer akuten Pankreatitis zu erstellen [43]. Hierfür werden bei der Aufnahme sowie nach den ersten 48 Stunden nach Aufnahme insgesamt elf Parameter erhoben (s. Tabelle 1). Jeder Parameter wird ab einem gewissen Schwellenwert mit einem Punkt bewertet. Je größer die Punktzahl, desto höher ist die Mortalität. Bei einem Punktwert ab drei Punkten spricht man von einer schweren akuten Pankreatitis [44].

Tabelle 1: Erfasste Parameter des Ranson-Scores

Parameter bei Aufnahme	Parameter nach 48 Stunden
Alter > 55 Jahre	Hämatokrit-Abfall > 10%
Leukozyten > 16 000/mm ³	Harnstoff-Anstieg > 5 mg/dl
Glukose > 200 mg/dl	Kalzium < 2 mmol/l
LDH > 350 IU/l	Sauerstoffpartialdruck < 60 mmHg
GOT > 250 IU/l	Basendefizit < 2 mmol/l
	Flüssigkeitsdefizit > 6l

Quelle: [43-45]

Der Ranson-Score, zusammen mit dem APACHE-II-Score (s.u.), wird nach wie vor mit der größten Vorhersagegenauigkeit für die Mortalität in Verbindung gebracht, wie Khanna et al. jüngst zeigten. Bei der Prognose für das Auftreten einer schweren Pankreatitis waren lediglich CRP und IL-6 genauer [19]. Als Nachteil des Scores wird der Umstand diskutiert, dass erst nach 48 Stunden eine Aussage über die Schwere der Erkrankung getroffen werden kann [45].

1.2.2 Imrie-Score

Der Imrie-Score wird im Gegensatz zum Ranson-Score nur nach 48 Stunden angewendet um die Prognose einer akuten Pankreatitis abzuschätzen. Imrie et al. modifizierten und reduzierten hierzu den Ranson-Score, um diesen zu vereinfachen und die Genauigkeit zu

erhöhen, sodass weiterhin acht Parameter (s. Tabelle 2) zu beurteilen sind [46]. Analog zum Ranson-Score wird jede zutreffende Variable mit jeweils einem Punkt bedacht und ist ab drei Punkten ebenfalls mit einer schweren akuten Pankreatitis zu rechnen [47].

Tabelle 2: Erfasste Parameter des Imrie-Scores

Parameter nach 48 Stunden	Punkte
Alter > 55 Jahre	1
Leukozyten > 15 000/mm ³	1
Glukose > 200 mg/dl	1
Harnstoff > 16 mmol/l	1
Calcium < 2 mmol/l	1
Albumin < 32 g/l	1
LDH > 600 IU/l	1
GOT > 100 IU/l	1

Quelle: [46]

1.2.3 APACHE-II-Score

Der *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation- (APACHE-) II-Score* ist nicht pankreatitisspezifisch, jedoch ein bewährter Score in der Intensivmedizin. Wie jüngst gezeigt, hat er neben Procalcitonin die höchste Genauigkeit in der Vorhersage von Organversagen [19]. Der Vorteil ist, dass der Score zu keinem festgelegten Zeitpunkt angewendet werden muss und so sehr früh als auch zur Verlaufsbeurteilung durchgeführt werden kann [19, 48]. In die Berechnung gehen verschiedene Bereiche mit ein, bei denen insgesamt Werte bis zu 71 Punkten erreicht werden können, wobei höhere Werte für eine schwerere Erkrankung sprechen [19, 48, 49].

Tabelle 3: Erhobene Parameter des APACHE-II-Scores

Erhobene Parameter
Rektale Temperatur [°C]
Arterieller Mitteldruck [mmHg]
Herzfrequenz [1/min]
Atemfrequenz [1/min]
Oxygenierung
Arterieller pH bzw. Serum-Bikarbonat (falls keine art. BGA verfügbar)
Serum-Natrium [mmol/l]
Serum-Kalium [mmol/l]
Serum-Kreatinin [mmol/l]
Hämatokrit [%]
Leukozyten [1000/mm ³]

Quelle: [48]

Zum einen werden bestimmte Messungen (s. Tabelle 3), wie beispielsweise Temperatur, Blutdruck und verschiedene Laborparameter mit Punkten bewertet, wobei Normwerte null Punkte erhalten und Abweichungen nach oben bzw. unten je nach Ausprägung bis zu vier Punkte erhalten. Hierbei sollte immer der schlechteste Wert der letzten 24 Stunden berücksichtigt werden. Zusätzlich wird der *Glasgow Coma Scale* (GCS) angewendet, wobei alle Patienten einen Punktwert von 15 abzüglich ihres GCS-Wertes erhalten. Zum anderen wird das Alter des Patienten mit Punkten bewertet (s. Tabelle 4) und es findet eine Evaluation der chronischen Erkrankungen statt. Für die Krankheitsbewertung können bis zu fünf Punkte vergeben werden [48, 49].

Tabelle 4: Altersbewertung des APACHE-II-Scores

Altersbewertung	Punkte
< 44 Jahre	0
45 - 54 Jahre	2
55 - 64 Jahre	3
65 - 74 Jahre	5
> 75 Jahre	6

Quelle:[3]

1.2.4 Simplified Acute Physiology Score II

Der *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) wurde 1984 von Le Gall et al. entwickelt. Er ist einfacher und schneller zu erheben als der APACHE-Score, dessen Parameter dafür nochmals evaluiert wurden. Es werden 14 Variablen gemessen, um eine Vorhersage über die Letalität zu treffen (s. Tabelle 5) [50].

Für die Berechnung des individuellen Letalitätsrisikos wurde der SAPS von Le Gall et al. 1993 zum SAPS-II weiterentwickelt [51, 52]. Von den erhobenen Parametern wird jeweils der schlechteste Wert der letzten 24 Stunden erfasst und mit Punkten zwischen 0 und 26 bewertet. Eine hohe Punktzahl geht mit einem höheren Letalitätsrisiko einher [51, 52].

Tabelle 5: Erfasste Parameter des SAPS-II

Parameter des SAPS-II
Alter
Herzfrequenz
Systolischer Blutdruck
Temperatur
Verhältnis arterieller O ₂ -Partialdruck zu fraktionierter inspiratorischer O ₂ -Konzentration
Urinvolumen pro Tag
Serum-Harnstoff
Leukozyten
Serum-Kalium
Serum-Natrium
Serum-Bicarbonat
Serum-Bilirubin
Chronische Erkrankung (z.B. Aids, maligne hämatologische Erkrankung)
Art der Aufnahme (elektiv/notfallmäßig)
<i>Glasgow-Coma-Scale</i>

Quelle: [50, 51]

1.2.5 Multiple Organ Dysfunction Score

Die Letalität von Intensivpatienten hängt vom Versagen der Organe ab. Dabei ist jedoch nicht nur entscheidend, ob ein Organversagen vorliegt, sondern auch in welchem Ausmaß. Marshall et al. entwickelten hierzu einen Score, den *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS), der Lungen-, Nieren-, Leber- sowie kardiovaskuläres Versagen, hämatologische Fehlfunktion und neurologische Defizite mit einbezieht. Hierzu werden für jedes genannte Organ spezielle Werte gemessen und je nach Höhe des Wertes Punkte zugeordnet. Je höher der Punktwert, desto schlechter. Der Maximalwert liegt bei 24. Bei Patienten mit einem MODS größer 20 betrug die Mortalität in der 1995 durchgeführten Studie zur Entwicklung des MODS 100% [53].

1.2.6 Therapeutic Intervention Scoring System

Cullen et al entwickelten 1974 einen Score für den Pflegeaufwand auf Intensivstationen: Das *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS). Beim TISS wird davon ausgegangen, dass bei Patienten, die kränker sind, mehr therapeutische Interventionen durchgeführt werden und daher der Pflegeaufwand steigt. Erfasst werden innerhalb von 24 Stunden beispielsweise die arterielle Blutdruckmessung, die medikamentöse Therapie sowie die maschinelle Beatmung. Das TISS wurde in den Jahren nach seiner Entwicklung weiter modifiziert, zuletzt 1996, wo es in TISS-28 umbenannt wurde und Punkte zwischen 1 und 78 erreichen kann [54, 55].

1.3 Entzündungsparameter

Es gibt eine Reihe von laborchemischen Parametern, die ebenso zur Prognoseabschätzung der akuten Pankreatitis hilfreich sind. Im Folgenden werden die Entzündungsparameter näher betrachtet, da verschiedenen Studien den Schluss nahe legen, dass eine Erhöhung dieser mit schlechterem *Outcome* oder schwererem Verlauf assoziiert ist [19, 56]. Zudem können Therapieentscheidungen mithilfe bestimmter Laborparameter getroffen werden. So kann beispielsweise PCT bei der Antibiotika-Gabe hilfreich sein [57, 58]. Im Gegensatz zu anderen Studien fanden Tschaikowsky et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen verschiedener Entzündungsparameter von verstorbenen und überlebenden Patienten zu Beginn einer Sepsis [59].

1.3.1 C-Reaktives Protein

Das C-Reaktive Protein (CRP) wird in der Leber gebildet, es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen [60]. 1930 wurde es erstmals entdeckt und 1941 identifiziert [61]. Das CRP besteht aus fünf Untereinheiten, die jeweils aus 187 Aminosäuren bestehen. Die Untereinheiten lagern sich durch nicht kovalente Bindungen zu einem Ring zusammen [62, 63]. Verschiedene kalziumabhängige Bindungsstellen sind für die Funktionen des CRP verantwortlich. Es kann beispielsweise die auf Bakterien präsentierten Polysaccharide binden und wirkt daher vermutlich als Opsonin [61, 63]. Zudem kann das CRP die phagozytierenden Zellen beeinflussen und über den klassischen Weg die Komplementkaskade in Gang setzen [62, 63].

Die Bildung von CRP wird durch IL-1, IL-6 sowie TNF induziert [64, 65]. Daher ist der Anstieg des CRPs um sechs bis acht Stunden verzögert, der Höhepunkt wird erst 48 bis 72 Stunden nach Symptombeginn erreicht [19, 63]. Ein erhöhtes CRP kann mit einer Sensitivität von 100% auf Nekrosen des Pankreas hinweisen, wie in der 2013 veröffentlichten Studie von Khana et al. gezeigt wurde. Die Spezifität lag bei 81,4% [19]. Bereits 1986 wurde von Büchler et al. nahegelegt, dass bei einer Erhöhung des CRP von über 150mg/l in den ersten 72 Stunden nach Krankheitsbeginn von einem komplizierten Verlauf der Pankreatitis ausgegangen werden kann [19, 66, 67]. Neoptolemos et al. zeigten 2000, dass die Konzentration von CRP 48 Stunden nach Krankheitsbeginn bei

Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis signifikant höher lagen, als bei den Patienten mit mildem Verlauf [68].

CRP hat eine Halbwertszeit von 4 bis 9 Stunden [63]. Am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) liegt der Normbereich des CRP bei $< 5 \text{ mg/l}$.

1.3.2 Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) ist ein proinflammatorisches Zytokin [19]. Zytokine sind an der Regulation des Immunsystems beteiligt. Sie wirken als Botenstoffe und können sowohl Prozesse auslösen als auch hemmen. Sie werden überwiegend von Lymphozyten, Monozyten sowie Makrophagen gebildet, können aber auch von Endothelzellen, Fibroblasten sowie glatter Muskulatur gebildet werden [69]. Die Zytokine entfalten ihre Wirkung durch Bindung an Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Hierdurch wird eine Signalkaskade ausgelöst, die in die Genregulation mündet. Bei der Bindung von IL-6 an seinen Zielrezeptor (gp130) können zwei Kaskaden ausgelöst werden: Zum einen der *Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK/STAT) Weg und zum anderen der *Mitogen activated Protein Kinase* (MAPK) Weg. Beide Signalkaskaden münden in eine Genexpression [70].

Wie bereits erläutert wandern im Zuge der akuten Pankreatitis Leukozyten in das Gewebe. Zellen des Pankreas, aktivierte Makrophagen und Neutrophile schütten Zytokine aus. Zu Beginn wird vor allem lokal TNF- α von Makrophagen freigesetzt. Dies induziert die Produktion von IL-6. Im weiteren Verlauf kommen die systemischen Effekte hinzu [21, 69]. IL-6 wiederum führt zur Produktion von CRP und anderen Akute-Phase-Proteinen in der Leber. Daher ist für IL-6 früher ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen als für CRP, folglich kann IL-6 schneller auf eine schwere Entzündung hinweisen. IL-6 erreicht seinen Maximalwert nach 24 bis 48 Stunden, der Anstieg von CRP ist etwa 24 Stunden später [18, 19, 21, 64, 69, 71].

Bei den Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis konnten Sathyanarayan et al. signifikant höhere Werte für IL-6 am Tag 3 nachweisen, als bei Patienten mit einer leichteren Form. Außerdem hatten die Patienten mit Organversagen in dieser Studie ebenfalls höhere Werte, als die Patienten ohne Organversagen. Die Sensitivität für die Vorhersage der schweren Form und des Organversagens lag bei 81,8%, die Spezifität bei

77,7% [56]. Khana et al. untersuchten verschiedene Score-Systeme und Laborparameter. Hierbei hatte das IL-6 mit 93,1% die höchste Sensitivität eine schwere akute Pankreatitis vorherzusagen. Bei der Spezifität lag jedoch das CRP höher (100%). Das IL-6 erreichte eine Spezifität von 96,4% [19].

IL-6 hat eine Halbwertszeit von 4 Stunden [59]. Der Normwert des IL-6 am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKR beträgt < 5,9 pg/ml.

1.3.3 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist das Propeptid des Calcitonins und biologisch inaktiv. Es besteht aus 116 Aminosäuren und hat eine Halbwertszeit von 24 Stunden [59, 72]. Virusinfekte führen normalerweise zu keiner Erhöhung des PCT, genauso wenig wie Autoimmunkrankheiten, Allergien oder Traumata. Daher kann es auf eine bakterielle Infektion oder auf eine Infektion mit Pilzen hinweisen [19, 73]. Grampositive Bakterien, Pilze und vor allem gramnegative Endotoxine führen schon nach etwa 2 Stunden zu einer Ausschüttung von PCT, daher ist es früher nachweisbar als CRP [65]. Neben den G-Zellen der Schilddrüse können viele extrathyroidale Gewebe, wie zum Beispiel Hepatozyten und Monozyten, im Rahmen eines septischen Geschehens PCT bilden [19].

PCT ist an der Akute-Phase-Reaktion beteiligt [64]. Durch Bakteriämie oder Hypokalziämie begünstigt, kann aus Procalcitonin durch alternatives Splicing das *Calcitonine-Related-Peptide* gebildet werden. Es kommt zu einem Volumenmangel, da das *Calcitonine-Related-Peptide* vasodilatatorisch wirkt und Flüssigkeit vermehrt nach extravasal wandert. Diese Entwicklung kann weiterhin ein Multiorganversagen begünstigen [66].

Die schwere des Verlaufs der akuten Pankreatitis kann sich in der Frühphase mit Hilfe des PCT abschätzen lassen [9]. Für den Sepsis-Ausschluss hat das PCT einen negativ prädiktiven Wert von 99% bei einem Cut-off Wert von 0,2 ng/ml [57]. Tschaikowsky et al. konnten 2011 zeigen, dass die Patienten mit schwerer Sepsis, die kein rückläufiges PCT an Tag 7 aufwiesen, ein schlechteres *Outcome* zu verzeichnen hatten [59]. Harbarth et al. konnten diesen Umstand bereits früher zeigen. Die Patienten, die nach 48 Stunden nach der Aufnahme keinen Rückgang des PCT zeigten, hatten ein schlechteres *Outcome* [74]. Es kann auch bei der Therapieentscheidung hilfreich sein. Beispielsweise konnte gezeigt

werden, dass der Gebrauch von Antibiotika rückläufig war, wenn die PCT-Konzentration zur Beurteilung hinzugezogen wurde [57].

Der Normbereich des PCT ist $< 0,5 \text{ ng/ml}$.

1.4 Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone sind an verschiedenen Stoffwechselprozessen in nahezu allen Geweben im Körper beteiligt. Das Knochenwachstum, das Fettgewebe, Herz, Kreislaufsystem, Leberfunktion, Hormonregulation der Hypophyse sowie die Gehirnentwicklung beim Fetus werden beispielsweise von ihnen beeinflusst [75-77].

Die Schilddrüsenhormone werden in den Follikeln der Schilddrüse synthetisiert. Dafür ist Jod notwendig. Jodid gelangt durch aktiven Transport in die Zellen und wird kolloidal an Thyrosinreste des Thyreoglobulins gebunden. Zunächst entstehen Schilddrüsenhormonvorstufen (Monoiodthyrosyl und Diiodthyrosyl) und in einem weiteren Schritt, durch Kopplung dieser Vorstufen dann die eigentlichen Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Die Thyroidperoxidase katalysiert die Bildung der SD-Hormone [75, 78].

Die Schilddrüsenhormone liegen meist in gebundener Form vor. Die Transportproteine sind Albumin, thyroxinbindendes Globulin (TBG) sowie thyroxinbindendes Präalbumin. Die zu einem kleinen Teil frei vorkommenden Hormone sind stoffwechselaktiv [78].

Ihre Wirkung entfalten die Schilddrüsenhormone intrazellulär. Daher werden sie über verschiedene Membrantransporter, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll, in die Zelle transportiert [75].

Im Folgenden sollen die einzelnen Hormone sowie das Thyreoidea-stimulierende Hormon kurz beschrieben werden.

1.4.1 Thyreoidea-stimulierendes Hormon

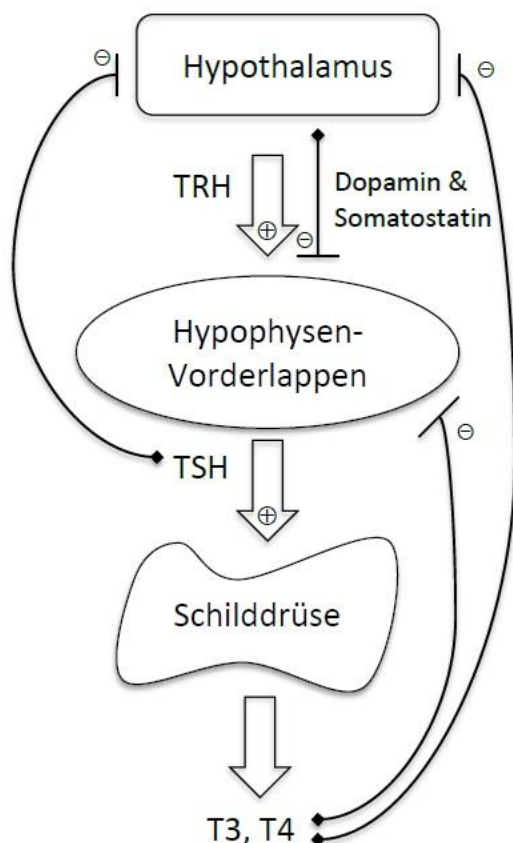
Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH), auch Thyreotropin genannt, wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Es ist ein Glykoproteohormon und stimuliert die Schilddrüse [75].

Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), welches im Hypothalamus gebildet wird und über axonalen Transport zur Adenohypophyse gelangt, induziert eine TSH-Ausschüttung und die weitere Synthese von TSH [75, 77].

TSH wirkt auf die Iodaufnahme der Schilddrüse, das Wachstum der Schilddrüse und die Synthese der Schilddrüsenhormone [79]. Zudem beeinflusst es die Umwandlung von T4 in T3 [75]. TSH unterliegt einem Regelkreis mit negativem Rückkopplungsmechanismus. Die intrazellulär Umwandlung von T4 zu T3 durch die Deiodinase Typ II (D2) hemmt in der Hypophyse die Genexpression von TSH, wie auch im Hypothalamus die des TRH [75, 79]. Zusätzlich hemmt auch die Anwesenheit von Dopamin und Somatostatin aus dem Hypothalamus die Ausschüttung von TSH [77]. Umgekehrt wird bei einem Jodmangel weniger T4 bzw. T3 gebildet. Diese niedrige Konzentration von T3 bzw. T4 führt zu einer Ausschüttung von TRH und in der Folge zur Freisetzung von TSH, welches wiederum auf die Schilddrüse wirkt, um mehr SD-Hormone zu sezernieren [79] (s. Abbildung 1).

Im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKR liegt der Normwert für TSH bei 0,55 bis 4,78 mIU/l.

Abbildung 1: Regelkreis der Schilddrüsenhormonausschüttung



Quelle: [80] modifiziert nach [77]

1.4.2 Triiodthyronin

Triiodthyronin (T3) enthält drei Iodatome. Ein Teil des T3 wird durch Kopplung von Monoiodthyrosyl und Diiodthyrosyl (T2) in der Schilddrüse synthetisiert. Der größte Teil des T3 entsteht jedoch durch Monodeiodination von T4 durch Deiodinasen im Gewebe [75].

Es gibt drei Deiodinasen, die intrazellulär die SD-Hormone umwandeln können. Dabei handelt es sich um Selenoenzyme [81]. Die Deiodinase Typ I (D1) kommt vor allem in der Niere, Leber und der Schilddrüse vor. Sie kann sowohl die Umwandlung von T4 in T3 katalysieren, als auch die Bildung von inaktiven Metaboliten der SD-Hormone (Umwandlung von T4 in reverses T3 (rT3) und rT3 in T2) [82, 83]. Die Typ II Deiodinase (D2) kommt in der Schilddrüse, dem Gehirn, der Hypophyse und im Skelettmuskel vor. Sie katalysiert ausschließlich die Umwandlung von T4 in T3. Im adulten und in noch höheren Konzentrationen im fetalen Gehirn findet man die Deiodinase Typ III (D3). Sie kommt während der Schwangerschaft auch in der Plazenta und im Uterus vor und ist für die Bildung der inaktiven Metabolite z.B. reverses T3 zuständig [84].

Wie bereits oben beschrieben, liegt T3 überwiegend gebunden vor. 0,3% des gesamten Triiodthyronins ist jedoch ungebunden und stoffwechselaktiv. Es wird als freies Triiodthyronin bezeichnet (fT3) [77]. Die Konzentration des zirkulierenden T3 ist geringer als die des T4, obwohl das T3 das aktive Hormon ist [85]. Es entfaltet seine Wirkung über die Zellkernrezeptoren TR- α und TR- β [80, 84].

Wang et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass fT3 unabhängig Vorhersagen für die Mortalität auf Intensivstationen treffen kann [86]. Andere Studien fanden hingegen keinen Einfluss von fT3 auf die Vorhersage eines negativen *Outcomes* [87].

Das T3 hat eine Halbwertszeit von 12 bis 24 Stunden [78]. Der Normwert am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKR ist 2,0 bis 4,2 ng/l für fT3.

1.4.3 Thyroxin

Das Thyroxin (T4) ist ein Hormon mit vier Iodatomen. T4 entsteht in der Schilddrüse durch den Zusammenschluss von zwei Diiodthyrosylen. Im Vergleich zu T3 (20%) werden hier etwa 80% T4 synthetisiert. Das T4 wird wie oben bereits erwähnt im Zielgewebe durch Deiodinasen in T3 umgewandelt [75, 78].

T4 liegt im Blut hauptsächlich gebunden vor, etwa 0,03% des gesamt T4 sind frei (fT4) und aktiv [77, 88]. Ebenfalls durch Deiodinasen katalysiert kann auch das inaktive reverse T3 entstehen, das einen wichtigen Schritt bei der Elimination der SD-Hormone darstellt [77].

Das Thyroxin hat eine Halbwertszeit von 6 bis 8 Tagen [78]. In einer Konzentration von 0,8 bis 1,7 ng/dl liegt fT4 im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKR normwertig vor.

1.5 Non-Thyroidal-Illness-Syndrom

Das *Low-T3-Syndrom* wird auch *Euthyroid-Sick-Syndrome* (ESS) oder, wie weiterhin in dieser Arbeit, *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom* (NTIS) genannt.

Bei schwer kranken, intensivpflichtigen Patienten kann man häufig Veränderungen der Konzentration verschiedener Hormonen beobachten [86]. Hierbei sind nicht nur die Schilddrüse betroffen, sondern beispielsweise auch die Hormone der Nebennieren, da meist die hypothalamisch-hypophysäre Achse mitbetroffen ist [80].

Beim NTIS handelt es sich um eine Störung der Schilddrüsenhormonkonzentration. Man kann es bei etwa 60 bis 70% der schwerkranken Patienten beobachten [89]. Meist ist das T3 vermindert, mit teilweise normalen oder erniedrigten Konzentrationen von T4 und TSH.

Das NTIS wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bei unterschiedlichen schwerwiegenden Erkrankungen, vor allem bei auf der Intensivstation behandelter Patienten beschrieben [90, 91]. Es kommt sowohl bei Patienten mit Sepsis [92], bei Polytraumapatienten [93], bei Patienten mit Verbrennungen [94], im Zusammenhang mit längerer maschineller Beatmung [95, 96], nach akutem Myokardinfarkt [97] sowie im Hungerzustand [98] vor. Unter den Gesamtkollektiven einiger Arbeitsgruppen waren ebenfalls Patienten mit akuter Pankreatitis [87, 90], jedoch gibt es bisher keine Studie, die das NTIS speziell bei Patienten mit akuter Pankreatitis untersucht.

1.5.1 Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem NTIS führen, sind noch nicht im Detail geklärt. Vor allem ist bisher noch nicht bekannt, warum es zu diesen Veränderungen kommt. Fraglich ist, ob es sich beim NTIS um eine Anpassungsreaktion

des Körpers handelt, eine Art Schutzmechanismus beispielsweise zur Drosselung des Energieumsatzes während einer schweren Erkrankung oder um oxidativen Stress zu minimieren. Andererseits könnte es eine zusätzliche Beeinträchtigung des Körpers aufgrund der zugrunde liegenden schweren Erkrankung, also eine Fehlanpassung sein [99-101].

Es gibt verschiedene Aspekte, die vermutlich multifaktoriell zu den Veränderungen der Schilddrüsenhormone führen. Es wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme von T3 und T4 in die Zellen sowie die Bindung an Rezeptoren verändert ist. Die Aktivität der Deiodinasen spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Hierbei können sie entweder vermehrt, wie im Falle von D3 oder vermindert aktiv sein, wie D1. Zudem spielt eine Änderung in der Bindung der SD-Hormone an die Transportproteine eine Rolle. Außerdem scheint meist im späteren Verlauf auch die Regulation des SD-Metabolismus durch TSH bzw. die gesamte hypothalamisch-hypophysäre Achse gestört zu sein [89].

Beim NTIS ist die Aktivität von D1 in Leber und Niere vermindert. Dies führt dazu, dass weniger T4 in T3 umgewandelt wird und die Konzentration von T3 vermindert ist. Hinzu kommt, dass D1 auch für den Abbau von rT3 zuständig ist. Da die Aktivität von D1 vermindert ist, steigt die Konzentration von rT3 an [102]. Bisher wurden einige Stoffe entdeckt, die D1 inhibieren. Dazu gehören beispielsweise freie Fettsäuren [103], Bilirubin [102], Zytokine wie IL-6 [100] sowie Medikamente wie Glucocorticoide [104] oder Amiodaron [105, 106].

Die Auswirkungen auf D2 sind nicht genau verstanden. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass D2 einer Autoregulation durch ihre Substrate (rT3 und T4) unterliegt [107-109]. Zudem konnte auch eine starke ATP-Abhängigkeit von D2 beobachtet werden [108]. Mebis et al. zeigten, dass D2 eine verstärkte Aktivität im Skelettmuskel von chronisch kranken Patienten aufweist [110]. Dies steht im Gegensatz zu Daten von Peeters et al., die keine Aktivität von D2 im Skelettmuskel an einer schweren Erkrankung Verstorbener fanden, obwohl D2 bei Gesunden normalerweise in diesem Gewebe vorkommt [102]. Wajner et al. wiederum entdeckten die Hemmung von D2 durch größere Mengen von IL-6, wie sie bei schwer kranken Patienten häufig vorkommen [100]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die von Kwakkel et al. an Mäusen gemachten Resultate erklärt werden. Sie konnten mit Hilfe von zwei Krankheitsmodellen mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Pathologien zeigen, dass

die Regulationsmechanismen der Deiodinasen je nach Modell verschieden sind, wobei wohl die jeweiligen inflammatorischen Reaktionen eine Rolle spielen [111].

Die Datenlage zur D3 Aktivität bei NTIS ist wiederum klarer. Ihre Aktivität in Leber und Entzündungszellen ist erhöht, daher werden T3 und T4 vermehrt abgebaut, es entsteht u. a. rT3 [91, 102]. Peeters et al. konnten zeigen, dass bei Verstorbenen, die zuvor an einer schweren Erkrankung litten, D3 in Leber und Skelettmuskel aktiv ist, obwohl sie dort bei Gesunden nicht nachgewiesen werden kann. Zudem konnten sie eine verminderte Aktivität von D1 und D2 im Skelettmuskel untersuchter Patienten feststellen [102]. Wajner et al. konnten zeigen, dass IL-6 die D3 Aktivität und den damit verbundenen Abbau von T3 verstärkt [100].

Die von Wajner et al. untersuchten Effekte von IL-6 auf die Deiodinasen-Aktivitäten führte die Arbeitsgruppe zum einen auf den durch IL-6 verursachten oxidativen Stress zurück, der vermutlich auf den noch unbekannten Kofaktor der Deiodinasen wirkt. Zum anderen spielt die Aktivierung der JAK/STAT- bzw. MAPK-Kaskade durch IL-6 und die dadurch vermittelten Reaktionen auf die Genregulation der Deiodinasen durch eine Aktivierung von cAMP ebenfalls eine Rolle [100, 111].

Die Effekte auf die Deiodinasen, die sie mit IL-6 beobachteten, konnten in Anwesenheit von H_2O_2 erneut beobachtet werden und wurden bei Zugabe von Antioxidantien wiederum aufgehoben. Da die D3 Aktivität im Vergleich zu der von D1 bzw. D2 bei extrazellulärer Zugabe des Antioxidans steigt, deutet es darauf hin, dass D3 extrazelluläre Anteile haben muss, um auf diese Zugabe reagieren zu können [100]. Bereits 1996 zeigten Yamazaki et al. Effekte des IL-6 und seines löslichen Rezeptors auf die Schilddrüse und die Hormonausschüttung [112].

Des Weiteren kommt es während eines NTIS zu einer gestörten Hypothalamischen-Hypophysären-Regulations-Achse. Die Expression der mRNA von TRH ist vermindert, was zu einer veränderten TSH Konzentration führt [113]. Man kann beobachten, dass die TSH-Spiegel normal oder niedrig sind, während die SD-Hormone vermindert nachweisbar sind [114]. Bei der Genesung steigt das TSH wiederum an, teilweise über den Normwert. Zusätzlich wurde beobachtet, dass das TSH bei der Gabe von TRH ansteigt [115].

Wie oben bereits erwähnt, gibt es auch Veränderungen im Transport bzw. in der Aufnahme der SD-Hormone. Beispielsweise ist die Aufnahme von T4 in der Leber

vermindert. Dies wird durch ein Absinken des ATP und das zusätzliche Vorhandensein von Hemmstoffen, wie beispielsweise verschiedenen Aminosäuren, erklärt [116].

Nachdem die Schilddrüsenhormone in ihre Zielzellen gelangt sind, treten beim NTIS wiederum Störungen bei der Bindung an die nukleären Rezeptoren auf. Medikamente können den Metabolismus der SD-Hormone beeinflussen, zum Beispiel Amiodaron, welches aufgrund einer ähnlichen Struktur die Bindung von T3 an den nukleären Rezeptor hemmt [106].

Bei schwer kranken Patienten mit einem NTIS scheint ebenfalls die Bindung an Transportproteine gestört. Vor allem die Bindung an TBG, als wichtigstes menschliches Transportprotein der SD-Hormone, ist bei Patienten mit Sepsis im Rahmen der akuten-Phase-Reaktion vermindert [117]. Ebenfalls können Veränderungen des TBG bei Herzchirurgischen-Eingriffen beobachtet werden [118].

Viele Medikamente wirken zudem auf unterschiedliche an der Pathophysiologie beteiligte Mechanismen. Da hier weitere Ausführungen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden, gehe ich nur kurz auf zwei intensivmedizinisch relevante Medikamente ein. Das Katecholamin Dopamin hemmt die hypophysäre Ausschüttung von TSH, was wiederum Effekte auf den SD-Hormon-Metabolismus hat [119]. Eine längere Gabe von Amiodaron hingegen wirkt nicht nur auf die Deiodinase Aktivität, sondern auch den Transport von T4 in die Leber sowie auf die Bindung an die nukleären Rezeptoren [106]. Daher wird ersichtlich, dass es bei einem intensivmedizinisch behandelten Patienten schwierig sein kann, alle Phänomene, die den SD-Hormon-Metabolismus beeinflussen, im Auge zu behalten.

1.5.2 Diagnose

Die Diagnose eines NTIS wird mithilfe laborchemischer Untersuchungen gestellt.

Was man bei den meisten Patienten feststellen kann, ist ein erniedrigtes gesamt-T3. Es kann durchschnittlich etwa 40% des normalen gesamt T3 ausmachen. Der Wert für das fT3 ist häufig auch vermindert, jedoch meist nur etwa 60% des Normwertes [82, 120].

Zu den veränderten Werten für T3 kommt häufig auch eine Veränderung des T4. Das fT4 bleibt teilweise zu Beginn des NTIS im Normbereich und fällt erst später ab. Der Abfall des fT4 wird vor allem im Zusammenhang mit langen und schweren Krankheitsverläufen in Verbindung gebracht [89].

Ein Abfall des TSH kann ebenfalls im Rahmen des NTIS auftreten. Die TSH-Verminderung tritt meist auch bei langen, schweren Verläufen auf [89] und gibt Hinweise auf eine Veränderung der hypothalamisch-hypophysären Achse [90].

Die Verminderungen von T3, T4 oder TSH können einzeln oder gemeinsam beobachtet werden. Bei einem alleinigen Abfall von fT3 spricht man auch von einem Low-T3-Syndrom. Entsprechend bezeichnet man eine gemeinsame Erniedrigung von fT3 und fT4 als Low-T3-low-T4-Syndrom [82]. Bei einer alleinigen Verminderung des TSH kann auch eine Störung im Sinne eines NTIS vorliegen, da das TSH im Rahmen der schweren Erkrankung erniedrigt ist [90].

Bei den Patienten mit NTIS ist zudem ein erhöhtes rT3 messbar, da unter anderem der Abbau vermindert ist [89].

Erholt sich der Patient vom NTIS, steigt das TSH meist über die Norm an, wobei die SD-Hormone sich erst im späteren Verlauf normalisieren. Werden nur in dieser Krankheitsphase die SD-Parameter gemessen, macht dies häufig die Differenzierung zwischen einem NTIS und einer Hypothyreose schwierig, da fT3 und fT4 meist noch erniedrigt sind [89, 121].

1.5.3 Therapie

Beim *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom* ist in der Regel keine spezifische Therapie notwendig. Vor allem wenn man davon ausgeht, dass das NTIS eine Anpassung des Körpers an eine extreme Stresssituation darstellt und somit Energie eingespart werden kann, würde eine Substitution in die falsche Richtung führen. Da dies jedoch noch nicht vollständig geklärt ist, wird weiterhin diskutiert, ob eine Therapie sinnvoll ist, und welche Art von Therapie dies wäre.

Die Substitution von T4 bei Patienten mit NTIS wurde nur von wenigen Arbeitsgruppen untersucht. Brent et al. konnten keine Verbesserung des *Outcomes* oder der Mortalität feststellen. Ihre Arbeit legt nahe, dass die Substitution von T4 die Regulation durch TSH verändert. Da während der Erholungsphase des NTIS das TSH normalerweise ansteigt und dies bei einer Substitution durch T4 gehemmt wird, könnte dies sogar auf negative Effekte der Therapie mit T4 hinweisen [122].

Da bei den Patienten mit NTIS die Umwandlung von T4 in T3 durch die Deiodinasen gestört ist, scheint es sinnvoll, die Substitution von T3 anstelle von T4 zu erwägen. Becker

et al. untersuchten dies bei Patienten mit Verbrennungen und konnten ebenfalls keine Veränderung des *Outcomes* beobachten [94].

Klemperer et al. konnten in ihrer Studie bei Patienten nach arterieller Bypass-Operation zeigen, dass unter Substitution von T3 zwar das Herzzeitvolumen vergrößert und der Gefäßwiderstand gesenkt werden konnte, jedoch keine Auswirkungen auf das *Outcome* zu verzeichnen waren [123].

Einige Arbeiten legen ebenfalls nahe, dass eine Substitution mit SD-Hormonen kontraproduktiv ist, da beispielsweise eine Verminderung des T3 den Abbau von Muskelmasse bei Patienten mit Nahrungskarenz verhindert. Würde man diesen Patienten nun T3 verabreichen, hätte dies einen erhöhten Muskelzerfall zur Folge [98, 99, 124, 125].

Andere Arbeitsgruppen verabreichten schwer kranken Patienten TRH und konnten dabei einen Anstieg des basalen TSH sowie von T3, T4 und rT3 beobachten. Des Weiteren war bei einer kombinierten Gabe von TRH und *Growth-Hormone-Releasing-Peptide-2* (GHRP-2) eine Normalisierung der SD-Hormone zu beobachten, T3 und T4 stiegen an, jedoch blieb ein Anstieg des rT3 aus [115, 126]. Zudem waren verminderte Anzeichen für eine katabole Stoffwechsellaage bei der kombinierten Gabe zu sehen [126]. Im Tiermodell führte die Verabreichung von TRH und GHRP-2 zusätzlich zu veränderten Deiodinase Aktivitäten. D1, die T4 in T3 umwandelt war vermehrt aktiv, wohingegen die D3-Aktivität vermindert war [127].

Diese letztgenannten Ergebnisse sind bisher am erfolgversprechendsten, jedoch wird sich in den nächsten Jahren und mit größeren Studien zeigen, ob solch eine Therapie uneingeschränkt bei allen Patienten mit NTIS positive Effekte bringt.

2 Fragestellung

Die schwere nekrotisierende akute Pankreatitis ist nach wie vor mit einem komplizierten Verlauf und einem schlechten *Outcome* assoziiert. Die Patienten müssen daher intensivmedizinisch betreut werden. Einige Studien konnten bereits zeigen, dass bei schwer kranken Intensivpatienten verschiedene hormonelle Störungen auftreten können [80]. So auch das *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom*. Bei verschiedenen schweren Erkrankungen führt das NTIS zu einem schlechteren Ausgang und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden wie mehrere Arbeitsgruppen bereits darstellten [86, 90, 91]. Jedoch gibt es bisher noch keine Studie, die gezielt Patienten mit akuter Pankreatitis und NTIS untersucht. In dieser Arbeit wollen wir daher im Rahmen einer prospektiven Studie der Frage nachgehen, ob und wie viele Patienten mit akuter Pankreatitis ein NTIS aufweisen und inwieweit dies mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

3 Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde von Mai 2008 bis Februar 2012 durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive unizentrische Kohortenstudie zur „Diagnostik und interventionellen Therapie bei akuter Pankreatitis“. 75 Patienten wurden während des Studienzeitraumes eingeschlossen und hinsichtlich unterschiedlicher Fragestellungen ausgewertet.

Eine Einwilligung der Ethikkommission zur Durchführung der Studie liegt vor. Die Studie wird bei der Ethikkommission unter folgender Nummer geführt: Ethik-Nummer 08/008.

3.1 Patienten

Das Studienkollektiv umfasst Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis, die im Studienzeitraum im Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden und der Aufnahme in die Studie zustimmten.

Die Diagnose der akuten Pankreatitis wurde unter Berücksichtigung der Symptomatik und der Laborwerte gestellt, gegebenenfalls mit der Unterstützung von bildgebenden Verfahren.

Die Kriterien zum Einschluss in die Studie sind das Vorliegen einer akuten Pankreatitis bei Patienten über 18 Jahren sowie die Einverständniserklärung des Patienten/der Patientin oder des gesetzlichen Betreuers.

Ausschlusskriterien stellen eine Schwangerschaft, Minderjährigkeit, die fehlende Einverständniserklärung sowie spezielle Kontraindikationen für einzelne Untersuchungen dar.

3.2 Klinische Datenerhebung

Der Tag der Aufnahme in die Studie wird als Tag 0 bezeichnet. Es werden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI sowie Vorerkrankungen der Patienten dokumentiert. Zudem werden der Symptombeginn, die wahrscheinliche Genese der Erkrankung und die Medikamente festgehalten. Des Weiteren wird dokumentiert, ob die jetzige Krankenhausaufnahme die primäre Aufnahme ist, oder ob eine Verlegung aus

einer anderen Klinik stattgefunden hat. Wenn möglich werden die zentral-venöse Sauerstoffsättigung sowie der ZVD gemessen, der Einsatz von Katecholaminen, Nierenersatzverfahren und der Status der Atmung dokumentiert. Anhand des Vorliegens der *Systemic Inflammatory Response Syndrome*- (SIRS) Kriterien wird bestimmt, ob es sich um eine schwere Form der akuten Pankreatitis handelt.

Bei allen Studienpatienten finden außerdem regelmäßige Blutentnahmen statt. Hierzu werden die Patienten anhand des Symptombeginns in zwei Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe sind die Patienten, bei denen die ersten Symptome bei Aufnahme beziehungsweise Einschluss in die Studie innerhalb von 72 Stunden lagen. Hier wird die laborchemische Untersuchung an Tag 0 bis 9 täglich sowie anschließend alle 7 Tage einmal durchgeführt. Alle Patienten, die nach Ablauf von 72 Stunden aufgenommen werden, da sie aus einem peripheren Krankenhaus zur Drainagenanlage verlegt werden, sind in Gruppe zwei und werden im Hinblick auf eine Evaluation der Drainagecharakteristika eingeschlossen. In dieser Gruppe findet die Blutentnahme an Tag 0 und anschließend alle 7 Tage statt.

Die laborchemischen Untersuchungen beinhaltet an Tag 0 Alkohol, Glukose, Triglyzeride sowie die folgenden Parameter, die zudem bei allen weiteren Blutentnahmen bestimmt werden: Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, CRP, PCT, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, γ -GT, Natrium, Calcium, Eiweiß, Albumin, TSH basal, freies T3, freies T4 und IL-6.

Um die Schwere der Erkrankung zu beurteilen, werden am Einschlusstag sowie an Tag 2 der Imrie, Ranson, SAPS-II und Apache-II-Score angewendet. Mit jeder weiteren durchgeführten Laboruntersuchung werden MOD- (*Multiple Organ Dysfunction*) und TISS- (*Therapeutic Intervention Scoring System*) Score erhoben, wobei der TISS nur bei auf der Intensivstation behandelter Patienten erhoben wird.

Bei den Patienten wird je nach klinischer Indikation eine Sonographie, eine Kontrastmittel-Sonographie, eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT)/Magnetresonanzzholangiopankreatikographie (MRCP) oder eine Endosonographie angestrebt. Falls die klinische Situation es erfordert wird zudem eine endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatotikographie (ERCP) durchgeführt.

Die Auswertung dieser Doktorarbeit bezieht sich auf den Einfluss veränderter Schilddrüsenparameter.

3.3 Laborchemische Datenerhebung

Die Laborchemische Datenerhebung erfolgt im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg (s. Tabelle 6 und Tabelle 7).

Tabelle 6: Übersicht Laborwerte und -methoden – Blutbild

Parameter	Methode	Gerät	Hersteller	Normwert
Erythrozyten	Impedanzmessung kombiniert mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XE5000	Sysmex	Frau: 3,93-5,22/pl; Mann: 4,63-6,08/pl
Hämoglobin	Impedanzmessung kombiniert mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XE5000	Sysmex	Frau: 11,2-15,7 g/dl; Mann: 13,7-17,5 g/dl
Hämatokrit	Impedanzmessung kombiniert mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XE5000	Sysmex	Frau: 34,1-44,9%; Mann 40,1-51%
Leukozyten	Impedanzmessung kombiniert mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XE5000	Sysmex	Frau: 3,98-10,0/nl; Mann: 4,23-9,1/nl
Thrombozyten	Impedanzmessung kombiniert mit Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	XE5000	Sysmex	Frau: 182-369/nl; Mann: 163-337/nl

Quelle: Intranet, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums

Regensburg

Tabelle 7: Übersicht Laborwerte und -methoden – Klinische Chemie

Parameter	Methode	Gerät	Hersteller	Normwert
Albumin	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	37-53 g/l
Alkalische Phosphatase	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	25-100 U/l
Alkohol	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	< 0,3 ‰
Bilirubin	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	< 1 mg/dl
Calcium	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	2,03-2,6 mmol/l
CRP	Turbimetrie	ADVIA 1800	Siemens	< 5mg/l
Eiweiß	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	64-83 g/l
ft3	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	ADVIA Centaur	Siemens	2,0-4,2 ng/l
ft4	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	ADVIA Centaur	Siemens	0,8-1,7 ng/dl
GOT	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	< 35 U/l
GPT	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	< 35 U/l
Harnstoff	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	10-50 mg/dl
IL-6	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	Immulite 2000XPi	Siemens	< 5,9 pg/ml
Kreatinin	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	0,6-0,8 mg/dl
LDH	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	100-247 U/l
Lipase	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	5,6-51,3 U/l
Natrium	Ionenselektive Elektrode	ADVIA 1800	Siemens	13-150 mmol/l
PCT	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	ADVIA Centaur	Siemens	< 0,5 ng/ml
Triglyceride	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	20-200 mg/dl
TSH	Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)	ADVIA Centaur	Siemens	0,55-4,78 mIU/l
γ-GT	Photometrie	ADVIA 1800	Siemens	Frau: < 35 U/l; Mann: < 50 U/l

Quelle: Intranet, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums

Regensburg

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 21. Für die Signifikanztestung wurden der Mann-Whitney-U-Test sowie der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen. Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner 5 wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Als signifikant werden p-Werte kleiner oder gleich 0,05 gewertet. Microsoft Excel 2010 wurde für die Tabellen-Erstellung verwendet.

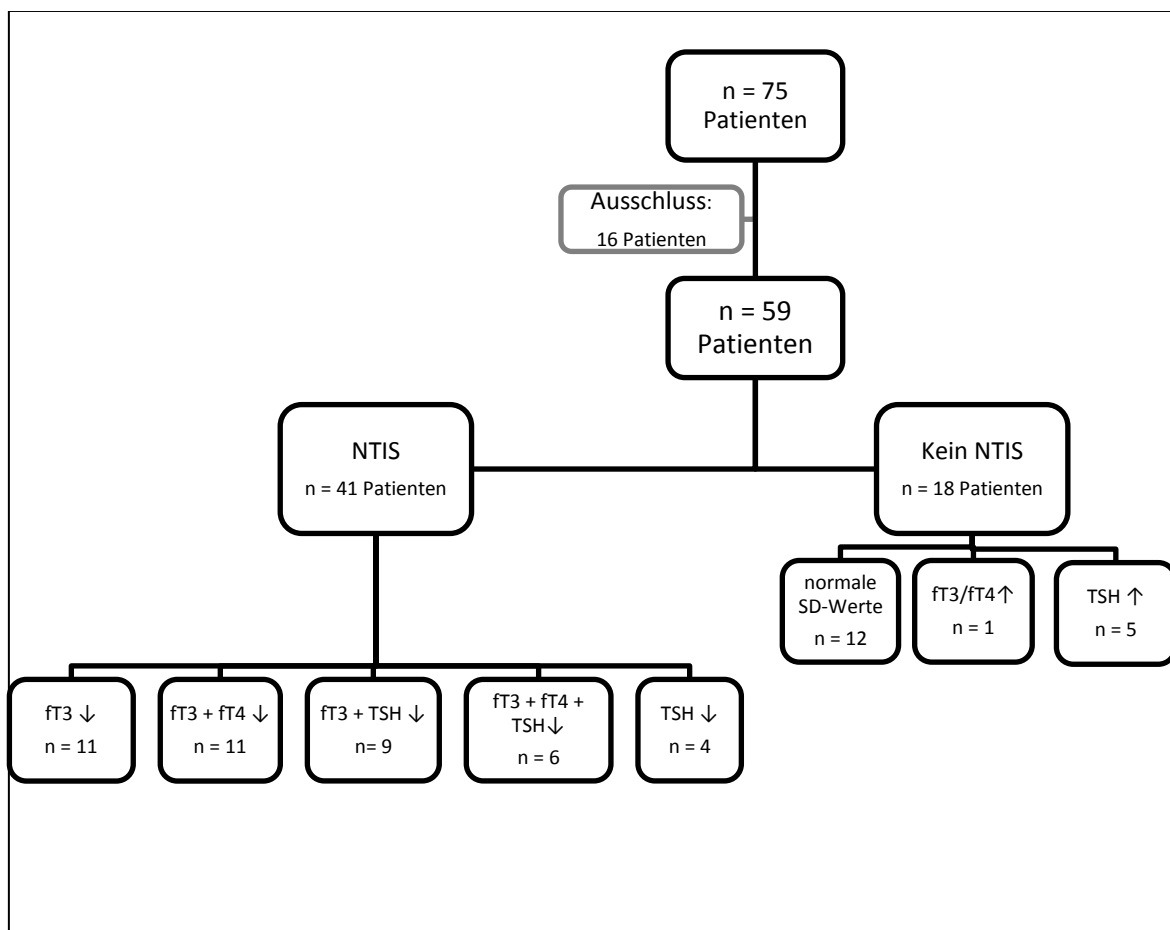
4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Demographische Daten

In die Studie wurden 75 Patienten eingeschlossen. Bei elf Patienten wurde jedoch Schilddrüsenhormon substituiert, weitere fünf Patienten erhielten Thyreostatika, sodass wir diese Patienten ausschließen. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die Patienten.

Abbildung 2: Patientenübersicht



Es bleiben 59 Patienten, die im Folgenden näher untersucht werden.

Von den 59 Patienten waren 15 (25,4%) weiblich und 44 (74,6%) männlich.

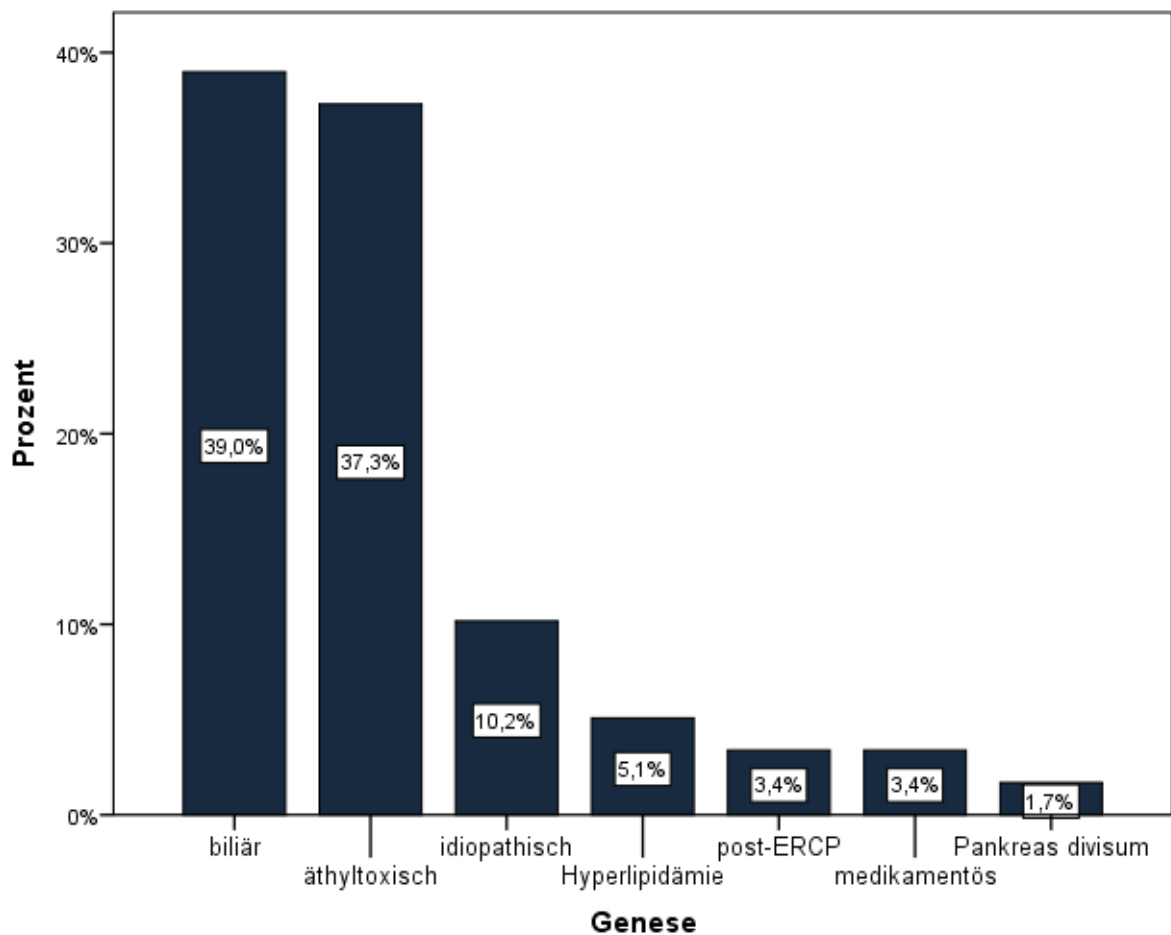
Das mediane Alter betrug 54 Jahre, wobei der jüngste Patient 22 Jahre und der älteste Patient 86 Jahre alt war.

Bei den 59 Patienten lag ein medianer Body-Mass-Index (BMI) von 28,7 kg/m² vor.

4.1.2 Genese der Pankreatitis

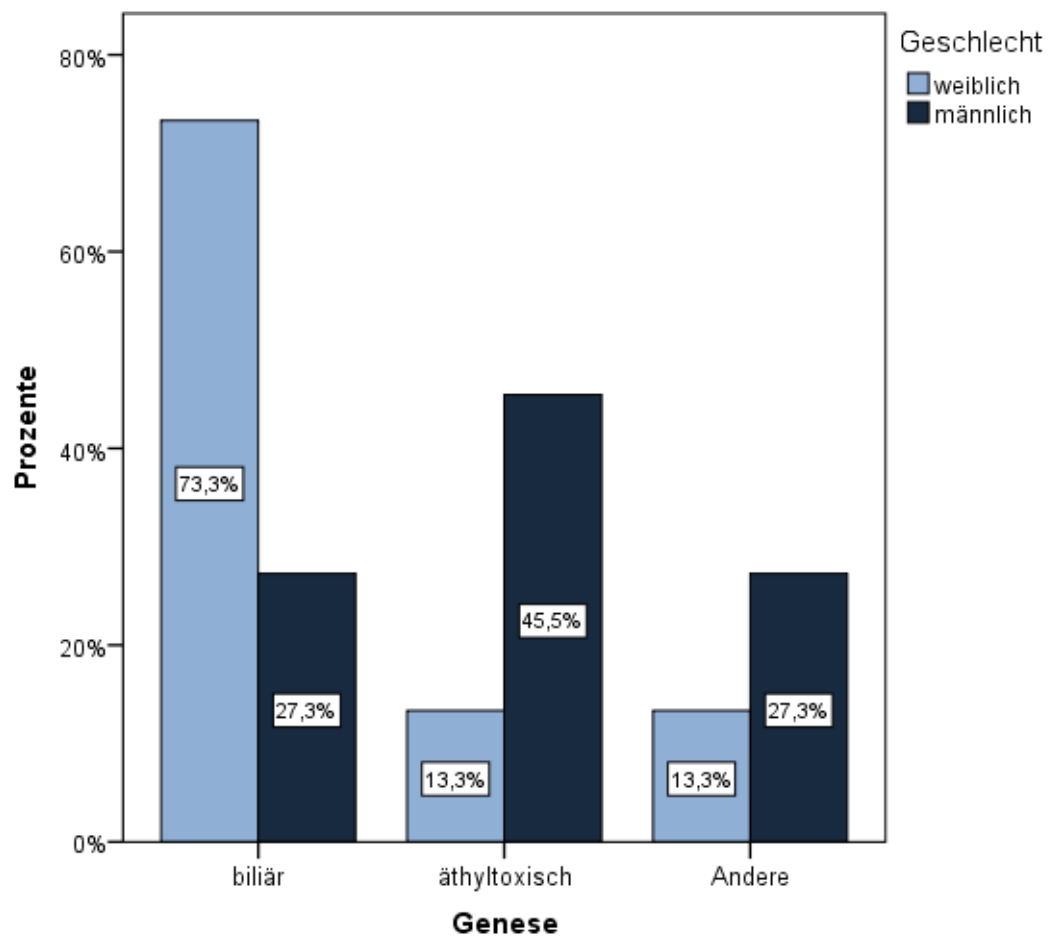
Die Ätiologie der akuten Pankreatitis war bei 23 Patienten (39%) biliär und bei 22 Patienten (37,3%) äthyltoxisch. Zwei Patienten (3,4%) erlitten eine akute Pankreatitis nach einer ERCP, eine medikamentöse Ursache war bei zwei Patienten (3,4%) zu finden. Bei drei Patienten (5,1%) lag eine Hypertriglyceridämie vor, sechs Patienten (10,2%) hatten eine idiopathisch Pankreatitis und bei einem Patient (1,7%) wurde ein Pankreas divisum als wahrscheinlichste Ursache diagnostiziert (s. Abbildung 3). Es gab keine Patienten, die aufgrund eines Hyperparathyreoidismus, eines Traumas oder anderer seltener Ursachen eine akute Pankreatitis erlitten haben.

Abbildung 3: Genese der akuten Pankreatitis (Gesamtpatienten)



Auffällig war, dass mehr männliche Patienten eine äthyltoxische Genese der akuten Pankreatitis aufwiesen. (20 männliche Patienten (45,5% der Männer), zwei weibliche Patienten (13,3% der Frauen)) (Vgl. Abbildung 4).

Abbildung 4: Genese nach Geschlecht (Gesamtpatienten)



4.1.3 Pathophysiologie

Eine ödematöse Pankreatitis erlitten 23 Patienten (39% der Patienten). 36 (61% der Patienten) erlitten eine nekrotisierende Verlaufsform (s. Abbildung 5).

Bei den Frauen waren es 53% mit ödematöser und 47% mit nekrotisierender Pankreatitis. Die Männer litten zu 34% an einer ödematösen Pankreatitis und zu 66% an einer Nekrotisierenden (vgl. Abbildung 6).

56,5% (13 Patienten) der Patienten mit ödematöser Pankreatitis und 77,8% (28 Patienten) der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis hatten ein NTIS.

Abbildung 5: Art der Pankreatitis (Gesamtpatienten)

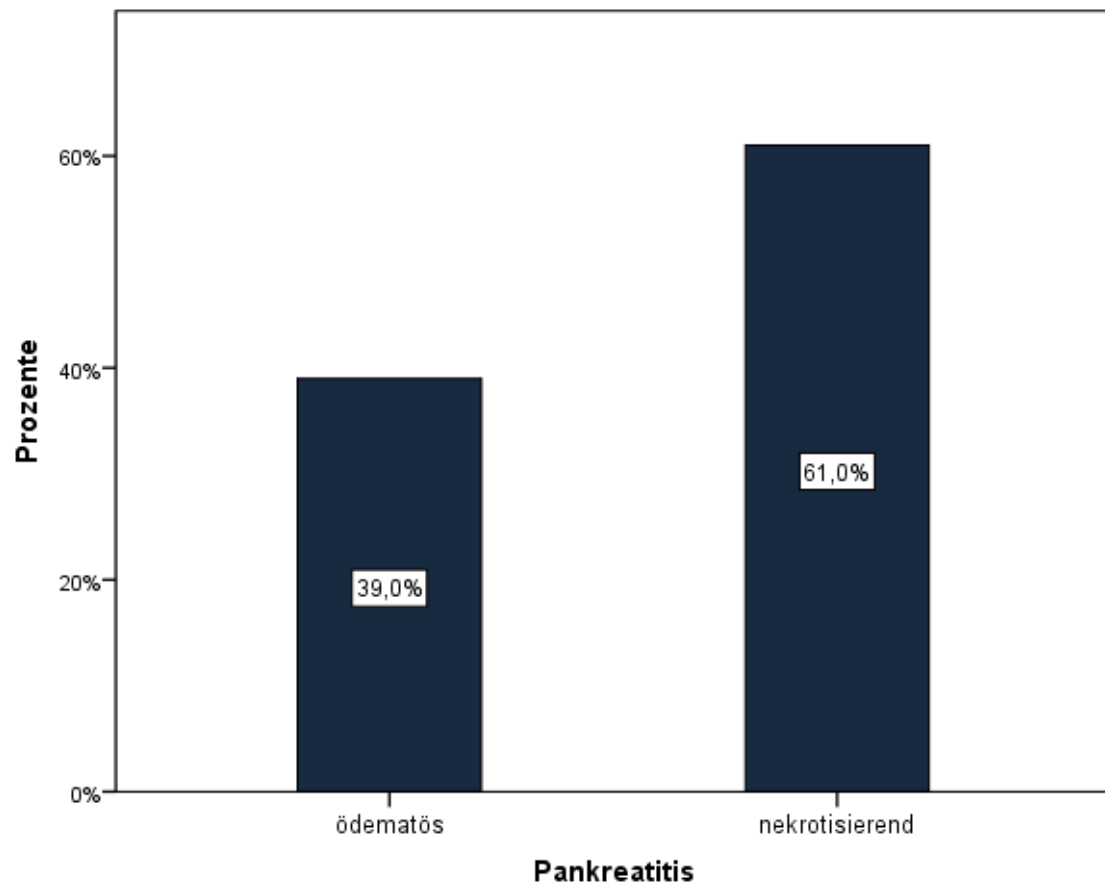
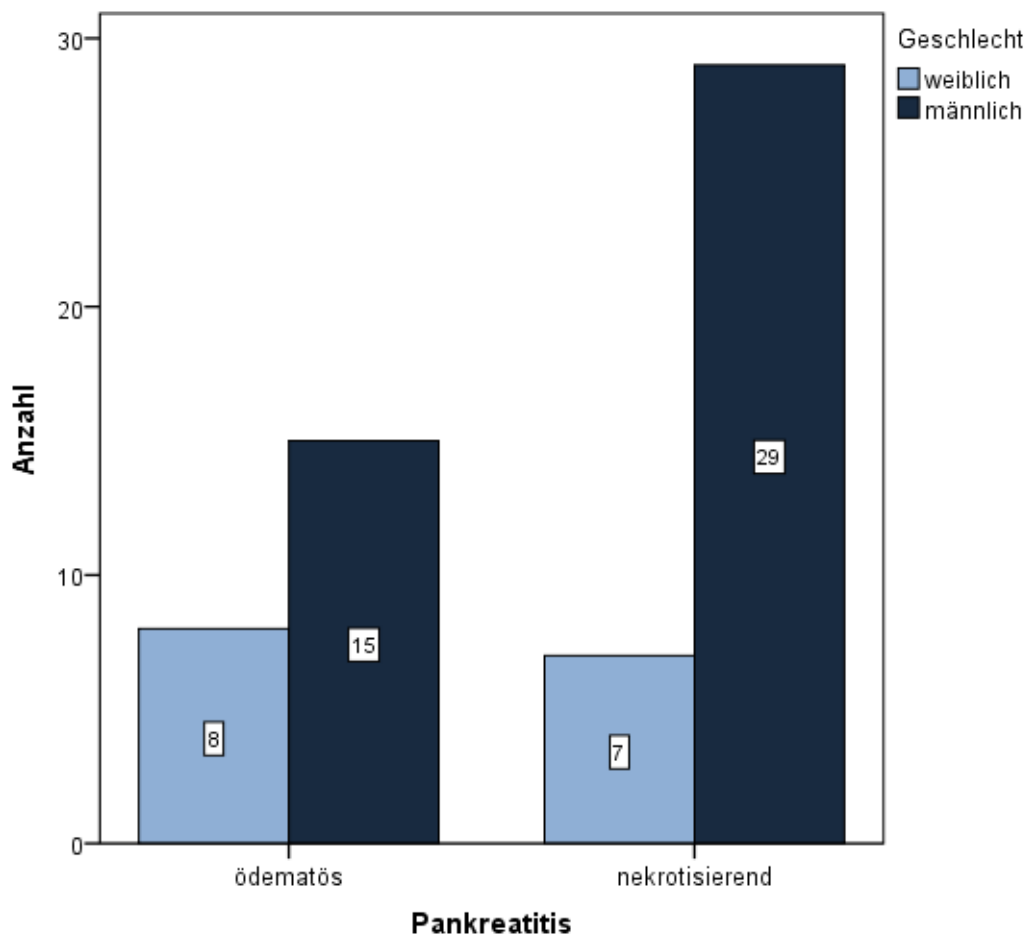


Abbildung 6: Art der Pankreatitis nach Geschlecht (Gesamtpatienten)



4.1.4 Krankenhausaufenthalt, Intensivaufenthalt, Beatmung

Die mediane Aufenthaltsdauer am UKR lag bei 24 Tagen. Wobei die kürzeste Dauer zwei Tage und die längste 170 Tage betrug. Die Patienten mit ödematöser Pankreatitis waren hierbei median zehn Tage stationär, die Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis 44 Tage. Bei Berücksichtigung der vorherigen Verweildauer in anderen Kliniken ergibt sich eine mediane Gesamtaufenthaltsdauer von 25 Tagen.

Insgesamt wurden 48 Patienten auf der Intensivstation behandelt (81,4% der Patienten).

Die mediane Intensivstations-Aufenthaltsdauer beträgt sieben Tage. Die Behandlungsdauer lag zwischen einem und 70 Tagen.

Bei den Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis war die mediane Verweildauer auf Intensivstation 15 Tage. Bei den Patienten mit ödematöser Pankreatitis betrug die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwei Tage.

Insgesamt wurden 20 Patienten maschinell beatmet (33,9% der Gesamtpatienten, 41,7% der Intensivpatienten). Ein Patient mit ödematöser Pankreatitis wurde maschinell beatmet (Indikation: Cholangiosepsis bei biliärer Genese), bei den Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis waren es 19 Patienten. Ein NTIS lag bei 19 der invasiv beatmeten Patienten vor.

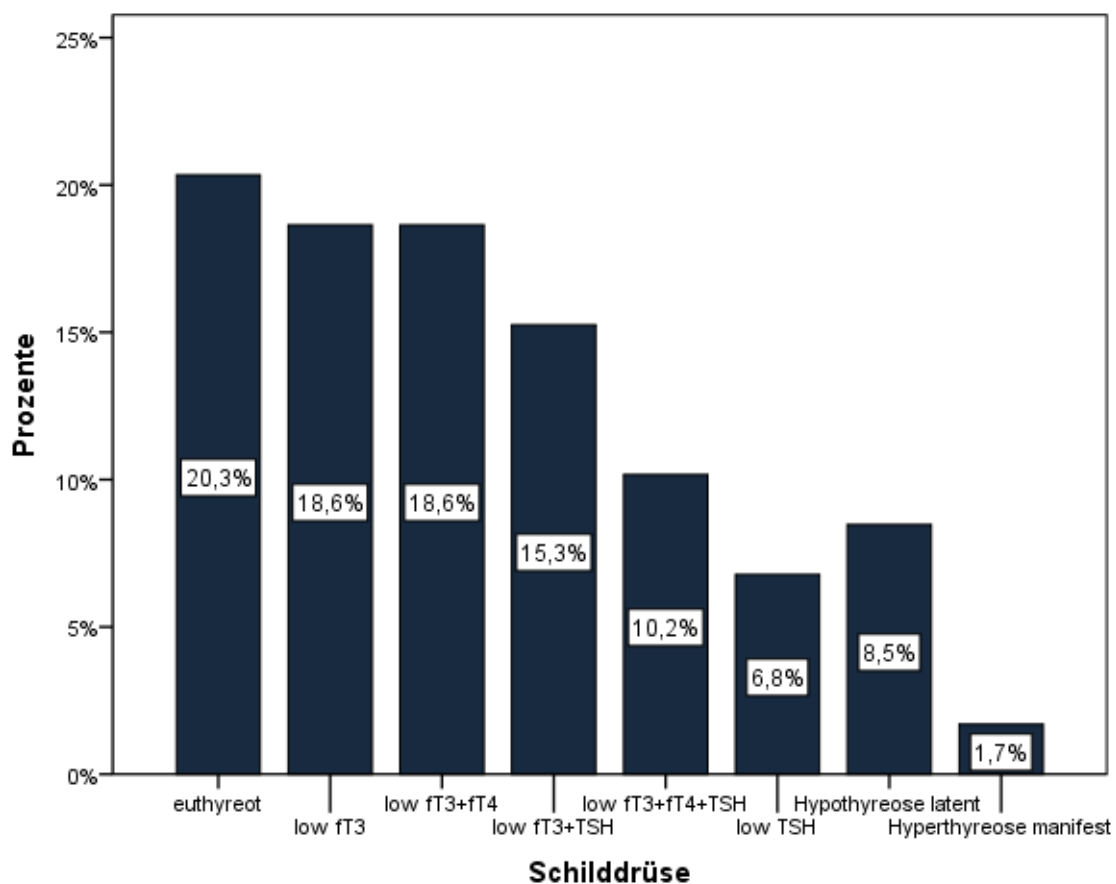
22 der nicht maschinell ventilierten Patienten hatten Veränderungen im Sinne eines NTIS.

4.1.5 Schilddrüsenwerte

Bei 41 Patienten konnten wir Veränderungen im Sinne eines NTIS nachweisen. Elf Patienten hatten ein erniedrigtes fT3, weitere elf Patienten hatten niedriges fT3 und fT4, bei neun Patienten war fT3 sowie TSH erniedrigt, sechs Patienten zeigten bei allen drei Werten (fT3, fT4 und TSH) niedrigere Werte als der Normwert und vier Patienten hatten lediglich ein erniedrigtes TSH (s. Abbildung 7, s. a. Abbildung 2 Patientenübersicht)

18 Patienten hatten kein NTIS. Davon waren zwölf Patienten euthyreot, fünf Patienten hatten erhöhte Werte für TSH im Sinne einer latenten Hypothyreose und ein Patient hatte erhöhte freie Schilddrüsenhormone.

Abbildung 7: Schilddrüsenveränderungen (Gesamtpatienten)



Der mediane TSH Wert bei Aufnahme (d 0) betrug 1,37 mIU/l, wobei erwähnt werden muss, dass bei elf Patienten der Symptombeginn längere Zeit zurückliegen kann und somit Tag null nicht die gleiche Wertigkeit besitzt, wie bei den Patienten, die initial am UKR aufgenommen wurden.

Der mediane fT3 Wert bei Aufnahme (d 0) betrug 2,21 ng/l, medianer fT4 Wert lag bei 1,15 ng/dl. Bei drei der initial am UKR aufgenommenen Patienten und zwei der zuverlegten Patienten lagen keine Werte für die freien Schilddrüsenhormone vor.

4.1.6 Scores bei Aufnahme

Der Median des Ranson-Score war drei Punkte, wobei die Werte von einem minimal Wert von null zu einem maximal Wert von acht Punkten variierten.

Der mediane Imrie-Score betrug zwei Punkte, die Werte lagen zwischen null und fünf Punkten.

Bei dem SAPS-II lagen die Werte zwischen null und 52, der Median war 13 Punkte.

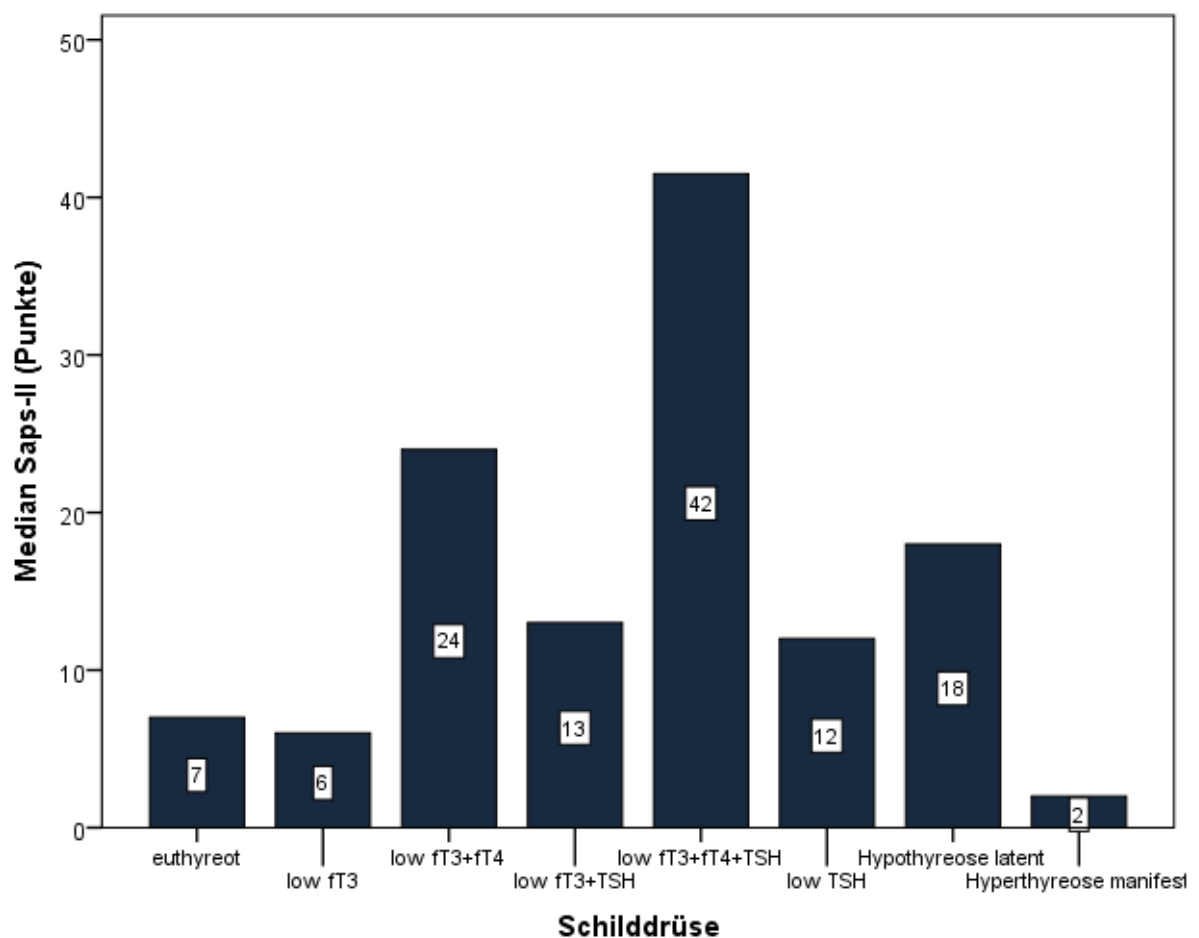
Der mediane APACHE-II-Score lag bei acht Punkten, die Werte reichten von null bis 31.

Bei dem MODS war der mediane Wert ein Punkt bei einer Spannweite von 14 Punkten.

Medianer TISS lag bei sechs Punkten, der kleinste Wert war null und der größte 31 Punkte. Beim TISS muss erwähnt werden, dass dieser nur bei den Patienten erhoben wurde, die auf der Intensivstation behandelt wurden.

Beispielhaft für den SAPS-II zeigt Abbildung 8 die Score-Werte bei den verschiedenen Schilddrüsenveränderungen.

Abbildung 8: Mediane Punkte des SAPS-II am Aufnahmetag (Gesamtpatienten)



4.1.7 Entzündungsparameter

Im Folgenden werden die medianen Werte der Entzündungsparameter für die Gesamtpatienten am Aufnahmetag beschrieben.

Die medianen Leukozyten betrugen 12,74/nl, der Wert für das mediane CRP war 156 mg/l, für IL-6 168 ng/ml und für PCT 0,64 pg/ml.

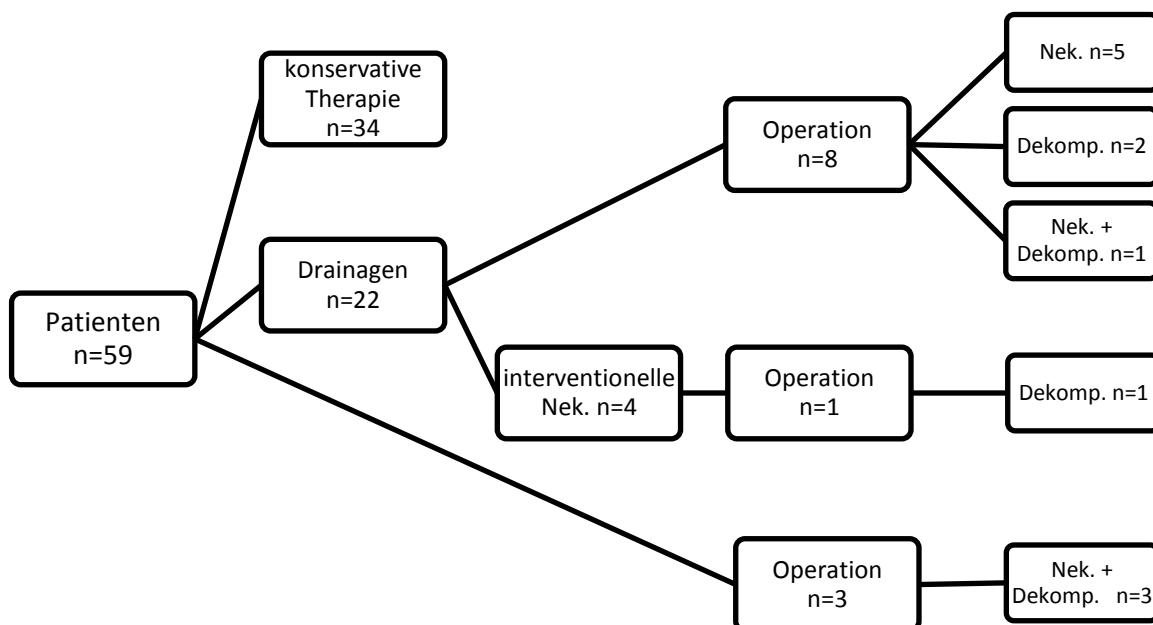
Bei zwei Patienten konnten keine IL-6-Bestimmung durchgeführt werden. Für den Aufnahmetag gilt, wie bereits bei den Schilddrüsenparametern erwähnt, dass dieser bei elf Patienten nicht zwangsweise dem Symptombeginn entspricht, da diese Patienten von peripheren Krankenhäusern an das UKR verlegt wurden.

4.1.8 Therapie

34 Patienten (57,6%) konnten konservativ therapiert werden.

Insgesamt erhielten 22 Patienten (37,3% der Patienten) eine Drainage. Bei vier Patienten (6,8%) war im Rahmen der Drainagenanlage eine interventionelle Nekrosektomie möglich, bei einem davon wurde jedoch im Verlauf eine Dekompressionsoperation nötig. Fünf Patienten mit Drainagen mussten im Verlauf einer operativen Nekrosektomie unterzogen werden. Bei zwei Patienten mit vorheriger Drainagenanlage wurde eine Dekompressionsoperation notwendig, einer davon wurde auch nekrosektomiert.

Abbildung 9: Überblick der Therapie (Gesamtpatienten)



Abkürzungen: Nek. = Nekrosektomie, Dekomp. = Dekompressionsoperation

Insgesamt wurden elf Patienten operativ versorgt. Fünf davon wurden nekrosektomiert (nach Drainagenanlage). Bei vier Patienten wurde eine operative Nekrosektomie mit Dekompressionsoperation durchgeführt (davon bei einem Patienten nach Drainagenanlage). Zwei Patienten benötigten eine alleinige Dekompression (nach

Drainagen und interventioneller Nekrosektomie). Abbildung 9 gibt einen Überblick der Therapie.

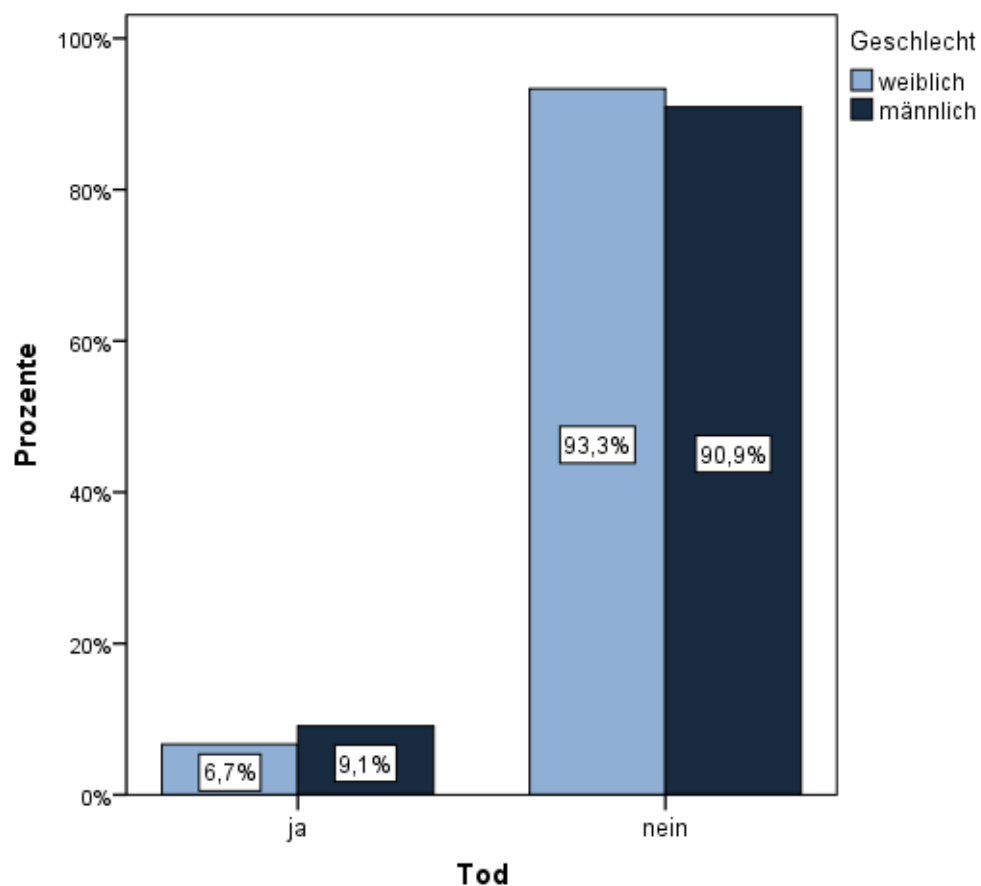
Im Verlauf wurden zwei Patienten cholezystektomiert, die hier nicht in die Patienten mit operativer Therapie eingerechnet wurden.

4.1.9 Outcome

Fünf Patienten sind gestorben (8,5% der Patienten), davon war ein Patient weiblich (6,67% der Frauen) und vier Patienten männlich (9,09% der Männer). Alle fünf Patienten hatten eine schwere nekrotisierende Pankreatitis. Die Genese war bei der Patientin biliär und bei den Patienten äthyltoxisch. Alle fünf Patienten hatten ein NTIS.

54 Patienten haben bis zur Entlassung aus dem UKR überlebt (91,5% der Patienten) (S. Abbildung 10).

Abbildung 10: Outcome (Gesamtpatienten)



4.2 Patienten mit Non-Thyroidal-Illness-Syndrom

Insgesamt wiesen 41 der 59 Patienten Veränderungen der Laborwerte im Sinne eines NTIS auf (69,5%).

Bei elf Patienten war lediglich das fT3 erniedrigt, bei weiteren elf Patienten waren fT3 und fT4 erniedrigt, neun Patienten wiesen herabgesetzte fT3 und TSH Werte auf, bei sechs Patienten waren sowohl fT3, fT4 als auch TSH vermindert, und vier Patienten hatten erniedrigte Werte von TSH (s. a. Gesamt-Übersicht Abbildung 2).

Im Folgenden sollen alle Patienten mit NTIS und jeweils die Patientengruppen mit unterschiedlichen Ausprägungen des NTIS dargestellt werden.

4.2.1 Demographische Daten

Die Anzahl der weiblichen Patienten in der gesamten Gruppe der NTIS-Patienten war elf (26,8% der NTIS Patienten), die der männlichen Patienten 30 (73,2%). Das mediane Alter

betrug 60 Jahre, bei einem Alter von 22 Jahren des jüngsten Patienten und 86 Jahren des ältesten Patienten dieser Gruppe. Der mediane BMI war 29,4 kg/m².

Die Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die demographischen Daten der Patienten mit NTIS und der verschiedenen Untergruppen.

ft3 ↓:

Die Gruppe mit erniedrigtem ft3 bestand aus sechs weiblichen Patienten (54,5%) und fünf männliche Patienten (45,5%). Der jüngste Patient war 24, der älteste 86 Jahre alt, das mediane Alter betrug 72 Jahre. Medianer BMI war 30,1 kg/m².

ft3 + ft4 ↓:

Das mediane Alter in der Gruppe, in der ft3 und ft4 erniedrigt waren, lag bei 60 Jahre, alle Probanden waren zwischen 36 und 75 Jahren. Es waren zwei weibliche (18,2%) und neun männliche Patienten (81,8%). Der mediane BMI lag bei 26,3 kg/m².

ft3 + TSH ↓:

Eine weibliche Patientin (11,1%), acht männliche Patienten (88,9%) mit einem medianen Alter von 56 Jahren, konnte der Gruppe zugeordnet werden, in der ft3 sowie TSH verringert waren. Die Patienten hatten ein Alter zwischen 22 und 84 Jahren. Der BMI lag im Median bei 30,5 kg/m².

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Eine Frau (16,7%) und fünf Männer (83,3%) befanden sich in der Gruppe, in der alle drei gemessenen SD-Parameter (ft3, ft4 und TSH) erniedrigt waren. Das mediane Alter lag bei 51 Jahren, wobei der jüngste Patient 36 Jahre alt war und der älteste 76. Der mediane BMI wurde mit 28,53 kg/m² bestimmt.

TSH ↓:

Die Gruppe, in der lediglich das TSH verringert war, umfasste eine Frau (25%) und drei männliche Patienten (75%). Das Alter lag median bei 54 Jahren, der jüngste Patient war 44 Jahre alt und der Älteste 60. Der mediane BMI lag bei 30,7 kg/m².

Tabelle 8: Übersicht demographische Daten (Patienten mit NTIS)

	Alle mit NTIS	ft3↓	ft3+ft4↓	ft3+TSH↓	ft3+ft4+TSH↓	TSH↓
Anzahl Gesamt	41	11	11	9	6	4
Anzahl weiblich	11 (26,8%)	6 (54,5%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)	1 (25%)
Anzahl männlich	30 (73,2%)	5 (45,5%)	9 (81,8%)	8 (88,9%)	5 (83,3%)	3 (75%)
Alter in Jahren (median)	60	72	60	56	51	54
BMI in kg/m² (median)	29,4	30,1	26,3	30,5	28,53	30,7

4.2.2 Genese

Bei 17 Patienten (41,5%) war eine biliäre Ursache der akuten Pankreatitis zu finden, bei 15 Patienten (36,6%) war es eine äthyltoxische Ätiologie. Bei neun Patienten (21,9%) lag eine andere Genese vor: Zwei Patienten litten an einer Post-ERCP-Pankreatitis, ein Patient hatte eine medikamentöse Ursache, bei drei Patienten war eine Hypertriglyceridämie die Ursache, drei Patienten erlitten eine idiopathische Pankreatitis (s. Tabelle 9).

ft3 ↓:

Die Patienten mit verringertem ft3 hatten in 63,6% der Fälle, sieben Patienten, eine biliäre Ätiologie, bei zwei Patienten (18,2%) war es eine äthyltoxische Genese und ebenfalls bei zwei Patienten (18,2%) eine andere Ursache (idiopathische Pankreatitis und Hypertriglyceridämie).

ft3 + ft4 ↓:

Drei (27,3%) der Patienten der Gruppe mit sowohl erniedrigtem ft3, als auch ft4 hatten eine biliäre Ursache, eine äthyltoxische wurde bei fünf Patienten (45,5%) gefunden und bei drei Patienten (27,3%) war es eine andere Ursache (zwei idiopathische, eine Post-ERCP-Pankreatitis).

ft3 + TSH ↓:

In der Gruppe mit erniedrigtem ft3 und TSH waren drei Patienten (33,3%) mit biliärer Genese, vier Patienten (44,4%) mit äthyltoxischer und zwei Patienten (22,2%) mit anderer Genese (ein Patient mit medikamentöser Ursache und einer aufgrund von Hypertriglyceridämie).

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Bei den Patienten mit erniedrigtem ft3, ft4 und TSH hatten jeweils drei Patienten eine biliäre (50%) und eine äthyltoxische Genese (50%).

TSH ↓:

Ein Patient mit biliärer und einer mit äthyltoxischer Ätiologie (jeweils 25%) waren in der Gruppe mit verringertem TSH zu finden. Zwei Patienten hatten eine andere Genese (eine Post-ERCP-Pankreatitis, eine Hypertriglyceridämie bedingt).

Tabelle 9: Übersicht Genese (Patienten mit NTIS)

Genese (Anzahl)	Alle mit NTIS	ft3↓	ft3+ft4↓	ft3+TSH↓	ft3+ft4+TSH↓	TSH↓
biliär	17 (41,5%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)	3 (33,3%)	3 (50%)	1 (25%)
äthyltoxisch	15 (36,6%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	4 (44,4%)	3 (50%)	1 (25%)
andere	9 (21,9%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)	-	2 (50%)
- Post-ERCP	2	-	1	-	-	1
- medikamentös	1	-	-	1	-	-
- Hypertriglyceridämie	3	1	-	1	-	1
- idiopathisch	3	1	2	-	-	-

4.2.3 Pathophysiologie

Eine ödematöse Pankreatitis hatten 13 (31,7%) der 41 Patienten, wohingegen 28 (68,3%) eine nekrotisierende Pankreatitis ausbildeten. Abbildung 11 und Tabelle 10 geben eine Übersicht über die Pankreatitis der Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenveränderungen.

ft3 ↓:

In der Gruppe mit lediglich erniedrigtem ft3 hatten sieben Patienten (63,6%) eine ödematöse und vier Patienten (36,4%) eine nekrotisierende Pankreatitis.

ft3 + ft4 ↓:

Bei den Patienten mit niedrigem ft3 und ft4 verliefen alle Pankreatitiden nekrotisierend (elf Patienten).

ft3 + TSH ↓:

Drei Patienten (33,3%) wiesen eine ödematöse und sechs Patienten (66,7%) eine nekrotisierende Pankreatitis auf, in der Gruppe mit verringertem ft3 und TSH.

fT3 + fT4 + TSH ↓:

In der Gruppe mit Erniedrigung aller drei SD-Parameter (fT3, fT4 und TSH) verlief die Erkrankung ebenfalls bei allen sechs Patienten der Gruppe nekrotisierend.

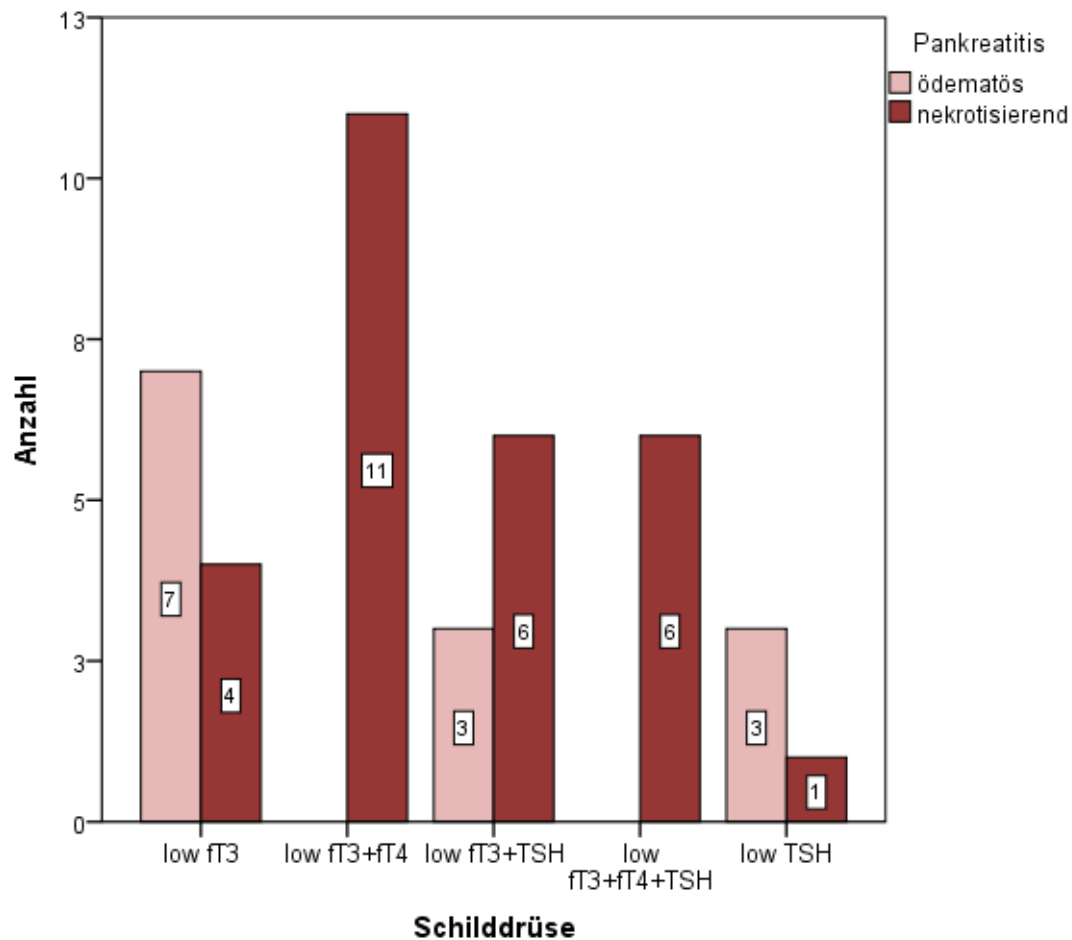
TSH ↓:

Die Patienten mit reduziertem TSH hatten in drei Fällen (75%) eine ödematöse und in einem Fall (25%) eine nekrotisierende Pankreatitis.

Tabelle 10: Übersicht der Pankreatitis (Patienten mit NTIS)

Pankreatitis (Anzahl)	Alle mit NTIS	fT3↓	fT3+fT4↓	fT3+TSH↓	fT3+fT4+TSH↓	TSH↓
ödematös	13 (31,7%)	7 (63,6%)	-	3 (33,3%)	-	3 (75%)
nekrotisierend	28 (68,3%)	4 (36,4%)	11 (100%)	6 (66,7%)	6 (100%)	1 (25%)

Abbildung 11: Art der Pankreatitis (Patienten mit NTIS)



4.2.4 Krankenhausaufenthalt, Intensivaufenthalt, Beatmung

Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer unter Berücksichtigung vorhergehender Aufenthalte in anderen Kliniken betrug median 31 Tage. Die kürzeste Zeit die ein Patient mit NTIS in einer Klinik verbrachte betrug sechs Tage, der längste Aufenthalt 179 Tage. Die Aufenthaltsdauer am UKR ergab median 28 Tage.

Eine Intensivtherapie wurde bei 37 (90,2%) der Patienten notwendig. Sie wurden median 14 Tage auf der Intensivstation betreut und 19 Patienten (46,3%) wurden maschinell beatmet.

Abbildung 12 zeigt die Patienten mit verschiedenen Ausprägungen des NTIS und die mediane Gesamtaufenthaltsdauer.

fT3 ↓:

Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer in der Gruppe mit lediglich erniedrigtem fT3 betrug 24 Tage (median), im UKR verbrachten sie median 15 Tage. Die Therapie auf

Intensivstation wurde bei acht Patienten median drei Tage durchgeführt. Eine maschinelle Beatmung wurde bei keinem der Patienten notwendig.

ft3 + ft4 ↓:

In der Gruppe mit vermindertem ft3 und ft4 ergab der mediane Gesamtaufenthalt 51 Tage, davon waren 49 Tage am UKR. Alle elf Patienten dieser Gruppe wurden median 25 Tage auf der Intensivstation betreut, neun von ihnen wurden maschinell beatmet.

ft3 + TSH ↓:

Die Gruppe mit erniedrigtem ft3 und TSH verbrachte median 52 Tage insgesamt im Krankenhaus, 50 Tage im UKR. Der mediane Aufenthalt auf Intensivstation war 13 Tage, bei den acht Patienten, die dort therapiert wurden. Eine invasive Beatmung wurde bei vier der Patienten notwendig.

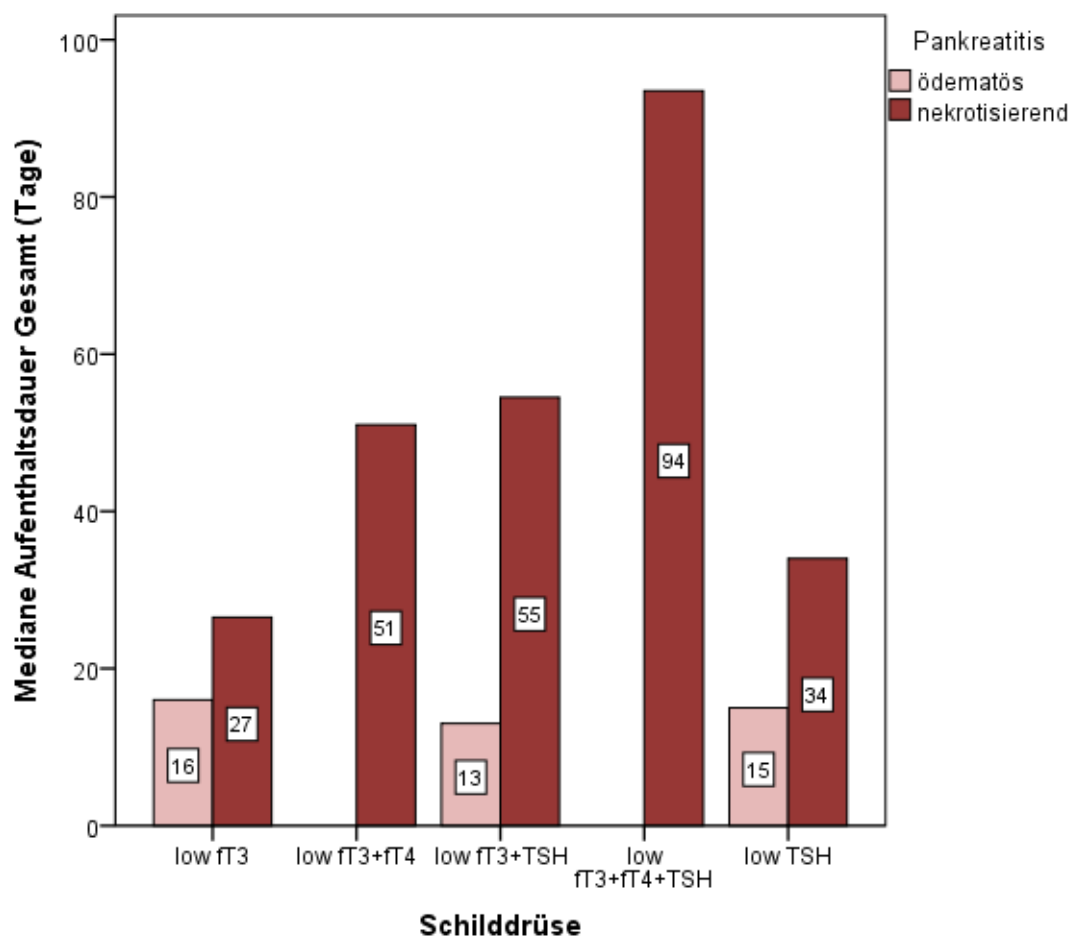
ft3 + ft4 + TSH ↓:

Die Krankenhausaufenthaltsdauer bei den Patienten mit vermindertem ft3, ft4 und TSH war insgesamt 94 Tage, im Uniklinikum 82 Tage und auf der Intensivstation 53 Tage. Es wurden alle Patienten dieser Gruppe auf der Intensivstation behandelt, und alle sechs Patienten benötigten eine maschinelle Ventilation.

TSH ↓:

In der Gruppe mit reduziertem TSH war die Aufenthaltsdauer 19 Tage insgesamt, davon 18 Tage am UKR. Die vier Patienten dieser Gruppe wurden auf der Intensivstation betreut mit einer medianen Dauer von vier Tagen. Keiner dieser Patienten musste maschinell beatmet werden.

Abbildung 12: Mediane Gesamt-Aufenthaltsdauer (Patienten mit NTIS)



4.2.5 Schilddrüsenhormone

Der mediane TSH-Wert betrug an Tag null 1,27 mIU/l (wobei d 0 nicht bei allen Patienten der gleichen Wertigkeit entspricht, da bei den Patienten, die von peripheren Häusern zuverlegt wurden, ein länger zurück liegender Symptombeginn möglich ist (sieben Patienten)).

Der mediane fT3-Wert wurde mit 1,9 ng/l bestimmt und der mediane fT4-Wert mit 1,15 ng/dl, wobei das Gleiche gilt was Tag null bezüglich des TSH-Wertes betrifft. Für drei der Patienten waren keine Werte der freien Hormone bestimmt worden.

Die Verminderungen der Schilddrüsenhormone waren bei den meisten Patienten bereits am Aufnahmetag aufgetreten, wobei hier nur die Patienten berücksichtigt wurden, die innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome eingeschlossen wurden. Die Entwicklung eines NTIS war bei jeweils vier Patienten an Tag eins und zwei. Jeweils

zwei Patienten zeigten an Tag drei und sechs verminderte SD-Hormone und ein Patient entwickelte das NTIS an Tag acht.

ft3 ↓:

Die Gruppe mit erniedrigtem ft3 hatte einen medianen TSH-Wert von 1,39 mIU/l, einen medianen ft3-Wert von 2,23 ng/l und ein medianes ft4 von 1,32 ng/dl an Tag null.

ft3 + ft4 ↓:

Der mediane TSH-Wert der Gruppe mit erniedrigtem ft3 und ft4 war 1,93 mIU/l, der mediane ft3-Wert 1,81 ng/l und der mediane ft4-Wert 1,15 ng/dl.

ft3 + TSH ↓:

In der Gruppe in der ft3 und TSH vermindert war, wurde der mediane TSH-Wert bei Aufnahme mit 0,4 mIU/l gemessen, der ft3-Wert mit 1,97 ng/l und der ft4-Wert mit 1,14 ng/dl.

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Bei den Patienten, bei denen alle drei SD-Parameter vermindert gemessen wurden, lag bei Aufnahme ein medianer TSH-Wert von 0,5 mIU/l, ft3-Wert von 1,63 ng/l und ft4-Wert von 0,65 ng/dl vor.

TSH ↓:

Die Gruppe in der das TSH unter der Norm lag, hatte einen medianen Wert von 0,91 mIU/l für TSH, einen medianen ft3-Wert von 3,02 ng/l und einen medianen Wert von 1,44 ng/dl für ft4.

4.2.6 Scores

Der mediane Ranson-Score war bei drei Punkten, der mediane Imrie-Score betrug zwei Punkte, SAPS-II wurde mit 18 Punkten bestimmt, APACHE-II-Score mit elf Punkten, MODS hatte zwei Punkte und TISS zehn Punkte, wobei der TISS nur auf der Intensivstation erhoben wurde, also bei den Patienten fehlt, die nicht auf der Intensivstation behandelt wurden.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die medianen Score-Punkte der Patienten mit NTIS.

ft3 ↓:

In der Gruppe mit vermindertem ft3 betrug der mediane Ranson-Score ein Punkt, Imrie-Score lag bei zwei Punkten, APACHE-II-Score war median sieben Punkte, SAPS-II betrug sechs Punkte, MODS ein Punkt und TISS null Punkte.

ft3 + ft4 ↓:

Bei den Patienten mit verringertem ft3 und ft4 waren die Scores von Ranson und Imrie median bei drei Punkten, APACHE-II-Score lag bei 15 Punkten, der SAPS-II wurde mit median 24 Punkten erhoben, MODS waren zwei Punkte und TISS zehn Punkte.

ft3 + TSH ↓:

Die medianen Score-Punkte bei den Patienten mit erniedrigtem ft3 und TSH waren für den Ranson-Score vier Punkte, für den Imrie-Score drei Punkte, für den APACHE-II-Score 14 Punkte, für den SAPS-II 13 Punkte, für MODS drei und TISS 14 Punkte.

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Die Gruppe mit vermindertem ft3, ft4 und vermindertem TSH hatte mediane Score Punkte von vier für den Ranson-Score, vier für den Imrie-Score, APACHE-II-Score lag bei 18 Punkten, SAPS-II bei 42 Punkten, MODS bei zehn und TISS bei 18 Punkten.

TSH ↓:

In der Gruppe der Patienten mit niedrigem TSH war der Ranson-Score median bei drei Punkten, Imrie-Score bei zwei, APACHE-II-Score bei sieben Punkten, SAPS-II bei zwölf, MODS bei zwei Punkten und der TISS bei neun.

Tabelle 11: Mediane Score-Punkte (Patienten mit NTIS)

(Punkte)	Alle mit NTIS	ft3↓	ft3+ft4↓	ft3+TSH↓	ft3+ft4+TSH↓	TSH↓
Ranson-Score	3	1	3	4	4	3
Imrie-Score	2	2	3	3	4	2
APACHE-II-Score	11	7	15	14	18	7
SAPS-II	18	6	24	13	42	12
MODS	2	1	2	3	10	2
TISS	10	0	10	14	18	9

4.2.7 Entzündungsparameter

Die Mediane der an Tag null gemessenen Entzündungswerte werde ich nun beschreiben. Hierbei gilt ebenso wie für die Schilddrüsenparameter, dass die an Tag null bei Aufnahme

gemessenen Werte nicht bei allen Patienten auch Tag null der Krankheit entsprechen, da der Symptombeginn bei den aus peripheren Krankenhäusern zuverlegten Patienten längere Zeit zurückliegen kann.

Der mediane Wert für die Leukozyten bei allen Patienten mit NTIS lag bei 12,89/nl, der für das CRP bei 189 mg/l, für IL-6 210,5 pg/ml und für PCT bei 1,35 ng/ml.

ft3 ↓:

Bei den Patienten mit vermindertem ft3 wurden Leukozyten von median 9,19/nl gemessen, CRP von 156 mg/l, IL-6 von 73,3 pg/ml und PCT von 0,23 ng/ml.

ft3 + ft4 ↓:

Die Patienten mit Verringerung beider freier SD-Hormone hatten mediane Werte der Leukozyten von 14,39/nl, des CRP von 178,06 mg/l, IL-6 von 305 pg/ml sowie PCT von 0,81 ng/ml.

ft3 + TSH ↓:

Die mediane Leukozyten-Konzentration bei den Patienten mit Verminderung von ft3 und TSH betrug 14,05/nl, das CRP lag bei 236,92 mg/l, das IL-6 bei 270 pg/ml und PCT bei 1,78 ng/ml.

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Für die Patienten, deren drei gemessene SD-Parameter unter der Norm lagen, wurden die Leukozyten median mit 14,3/nl bestimmt, CRP mit 290,06 mg/l, IL-6 mit 897,5 pg/ml und PCT mit 3,27 ng/ml.

TSH ↓:

Die Patienten, bei denen lediglich TSH vermindert war, hatten mediane Leukozyten-Werte von 11,34/nl, CRP-Werte von 85,46 mg/l, IL-6 wurde median mit 132,4 pg/ml berechnet sowie PCT mit 0,48 ng/ml.

4.2.8 Therapie

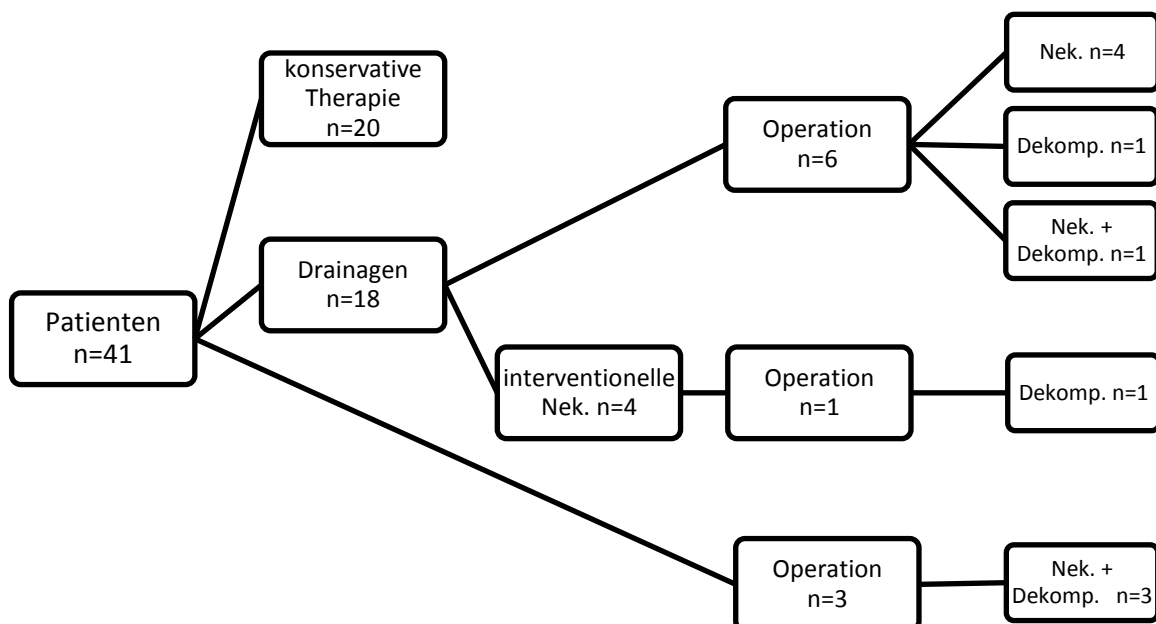
Konservativ wurden 20 Patienten therapiert (48,8%).

Insgesamt erhielten 18 (43,9%) Patienten Drainagen. Bei acht Patienten reichte eine alleinige Drainagenanlage aus (19,5% der NTIS Patienten, 44,4% der NTIS-Drainagen-Patienten). Sechs der Patienten wurden operiert (eine operative Nekrosektomie bei fünf

Patienten, wovon einer dekomprimiert wurde sowie eine alleinige Dekompressionsoperation). Bei vier Patienten wurde im Rahmen der Drainagenanlage eine interventionelle Nekrosektomie durchgeführt, wovon ein Patient im Verlauf einer Dekompressionsoperation unterzogen wurde.

Insgesamt wurden zehn Patienten operativ behandelt (24,4% der NTIS-Patienten). In sechs Fällen musste eine Dekompressionsoperation durchgeführt werden, davon vier mit zusätzlicher Nekrosektomie. In vier Fällen wurde eine operative Nekrosektomie, bei Patienten nach Drainagenanlage, durchgeführt (s. Abbildung 13).

Abbildung 13: Überblick der Therapie (Patienten mit NTIS)



Abkürzungen: Nek. = Nekrosektomie, Dekomp. = Dekompressionsoperation

Zwei Patienten wurden im Verlauf einer Cholezystektomie zugeführt, die hier nicht unter den Patienten mit operativer Therapie ausgewertet wurden.

ft3 ↓:

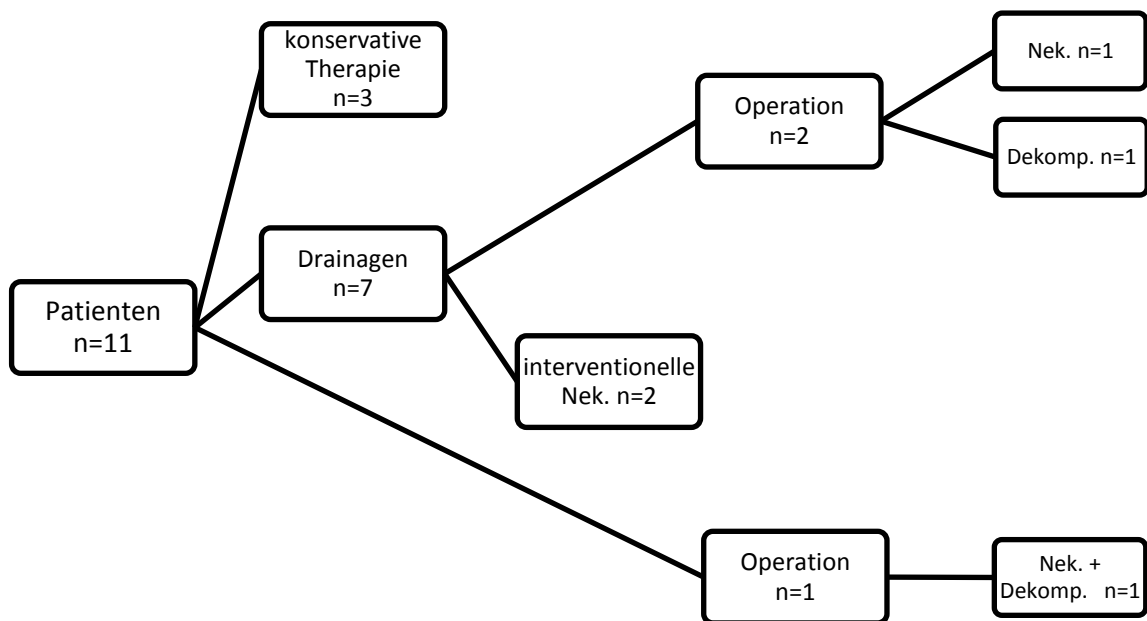
Neun der Patienten mit verringertem ft3 wurden konservativ behandelt und bei zwei Patienten wurde eine Drainage angelegt.

ft3 + ft4 ↓:

Von den Patienten mit verminderten, freien SD-Hormonen erhielten drei eine konservative Therapie. Sieben Patienten wurden mit Drainagen versorgt. Bei zwei der Patienten wurde eine interventionelle Nekrosektomie durchgeführt. Zwei der Patienten

mit initialer Drainagenanlage wurden operiert, wobei bei einem Patient eine Dekompressionsoperation nötig wurde und bei dem anderen eine operative Nekrosektomie. Ein Patient wurde einer Nekrosektomie mit Dekompressionsoperation unterzogen, ohne dass vorhergehend eine interventionelle Therapie durchgeführt werden konnte (s. Abbildung 14). Im Verlauf wurde ein Patient cholezystektomiert (nicht in operativer Therapie aufgeführt).

Abbildung 14: Überblick der Therapie (Patienten mit fT3 + fT4 ↓)

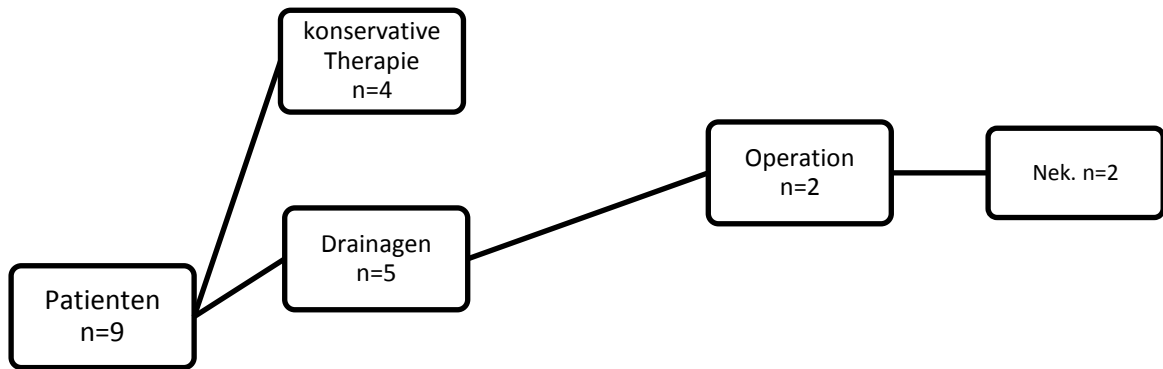


Abkürzungen: Nek. = Nekrosektomie, Dekomp. = Dekompressionsoperation

fT3 + TSH ↓:

In der Gruppe mit erniedrigtem fT3 und TSH wurden vier Patienten konservativ therapiert. Drainagen wurden bei fünf Patienten angelegt, wobei zwei Drainagen-Patienten im Verlauf einer operativen Nekrosektomie unterzogen wurden (s. Abbildung 15). Bei einem Patienten wurde im Verlauf eine Cholezystektomie durchgeführt (nicht in operativer Therapie ausgewertet).

Abbildung 15: Überblick der Therapie (Patienten mit ft3 + TSH ↓)

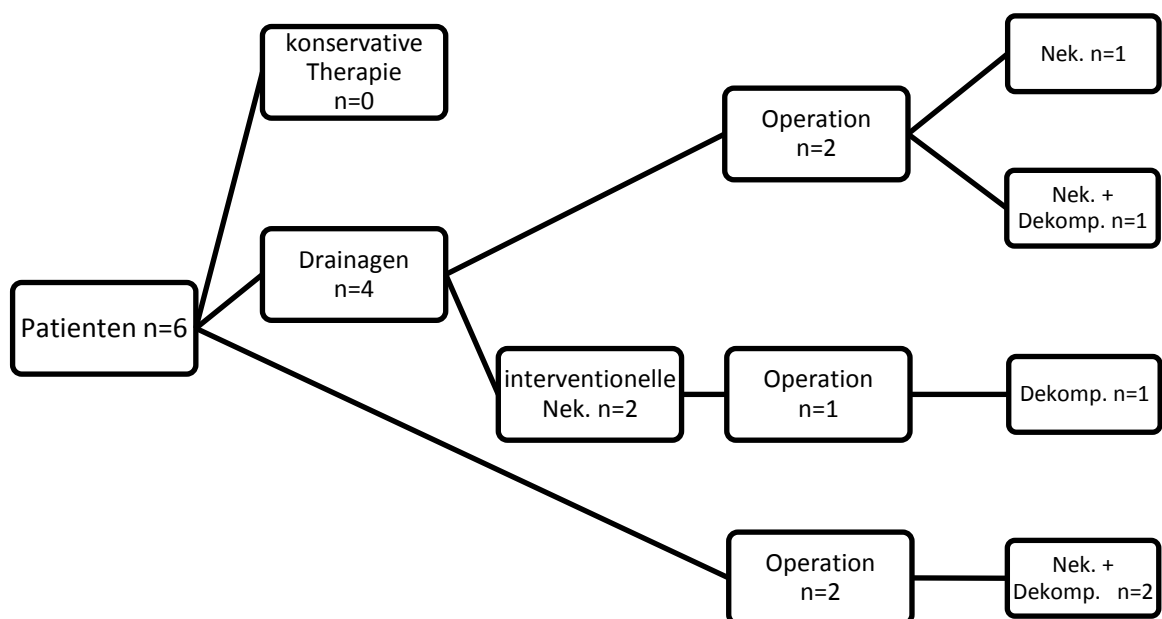


Abkürzungen: Nek. = Nekrosectomie

ft3 + ft4 + TSH ↓:

Die Patienten mit drei verminderten SD-Parametern wurden nicht konservativ behandelt. Vier Patienten bekamen Drainagen. Zwei wurden einer interventionellen Nekrosectomie zugeführt, wobei ein Patient davon im Verlauf zusätzlich operativ versorgt werden musste (Dekompressionsoperation). Zwei der Drainagenpatienten wurden operativ nekrosectomiert, einer zusätzlich dekomprimiert. Zwei Patienten wurden direkt operiert ohne vorherige interventionelle Maßnahmen. Insgesamt wurden in dieser Gruppe fünf Patienten operiert (s. Abbildung 16).

Abbildung 16: Überblick der Therapie (Patienten mit ft3 + ft4 + TSH ↓)



Abkürzungen: Nek. = Nekrosectomie, Dekomp. = Dekompressionsoperation

TSH ↓:

Alle vier Patienten mit dem TSH-Wert unterhalb der Norm wurden konservativ behandelt.

4.2.9 Outcome

Bei den Patienten mit NTIS sind fünf der 41 Patienten (12,2%) verstorben, 36 Patienten mit NTIS überlebten die akute Pankreatitis. Drei der verstorbenen Patienten (60%) wiesen erniedrigte Werte für beide gemessenen freien SD-Hormone auf und bei zwei der Patienten (40%) waren alle drei SD-Parameter verringert.

fT3 + fT4 ↓:

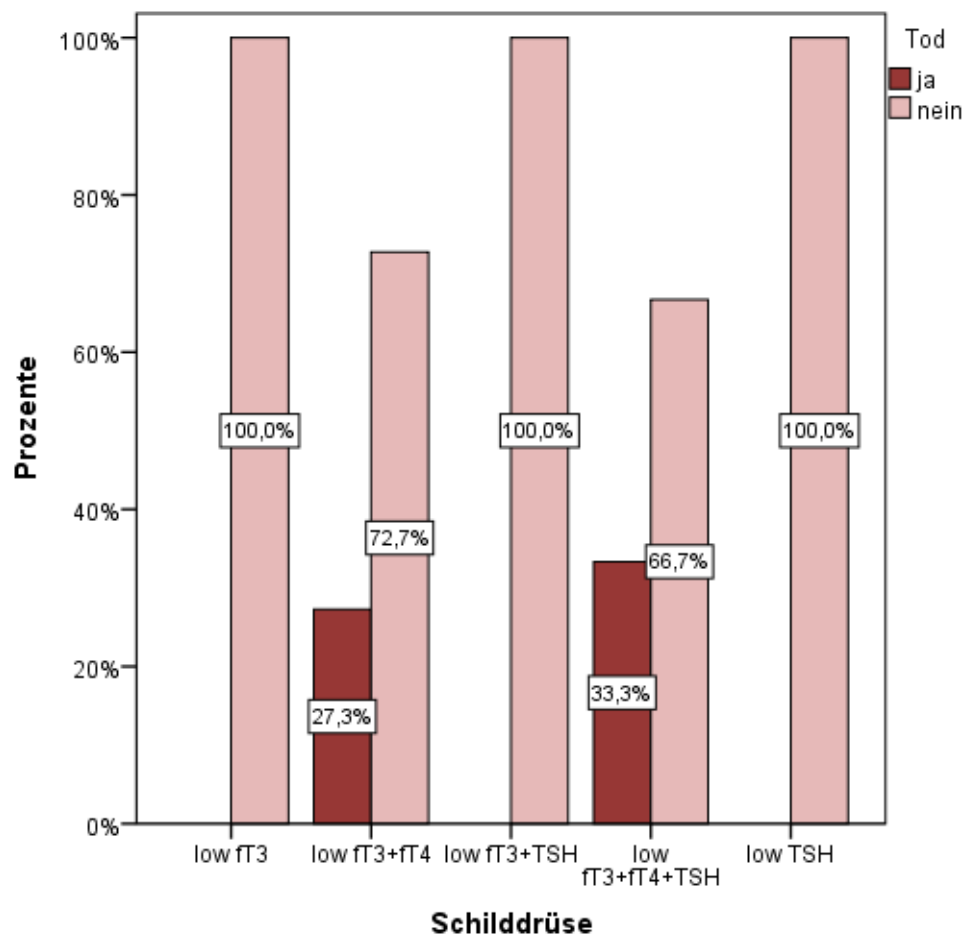
Drei Patienten verstarben in der Gruppe mit erniedrigtem fT3 und fT4 (27,3% der Patienten dieser Gruppe) (s. a. Abbildung 17).

fT3 + fT4 + TSH ↓:

In der Gruppe mit Verringerung aller drei Parameter überlebten zwei Patienten die Erkrankung nicht (33,3% der Patienten dieser Gruppe) (s.a. Abbildung 17).

In den weiteren Gruppen überlebten alle Patienten.

Abbildung 17: Outcome (Patienten mit NTIS)



4.3 Patienten ohne Non-Thyroidal-Illness-Syndrom

Insgesamt lag bei 18 Patienten kein NTIS vor.

Zwölf Patienten wiesen eine euthyreote Stoffwechsellaage auf und hatten keinerlei laborchemische Veränderungen der Schilddrüse. Bei fünf Patienten war das TSH erhöht im Sinne einer latenten Hypothyreose. Ein Patient hatte erhöhte freie SD-Hormone. Diese beiden Patienten-Gruppen mit veränderten Werten ohne Vorliegen eines NTIS werde ich im Folgenden als eine Gruppe im Vergleich zu den euthyreoten Patienten behandeln.

4.3.1 Demographische Daten

Das mediane Alter lag bei 51 Jahren in der gesamten Gruppe ohne NTIS. Der jüngste Patient war 23, der Älteste 70 Jahre. Vier (22,2%) der Patienten waren weiblich, 14 (77,8%) der Patienten ohne NTIS männlich. Der BMI lag im median bei 27,62 kg/m². Tabelle 12 gibt einen Überblick dazu.

In der Gruppe der euthyreoten Patienten waren es drei (25%) weibliche und neun (75%) männliche Patienten, die zusammen ein medianes Alter von 44 Jahren hatten. Der jüngste Patient 36 der Älteste 68. Der mediane BMI betrug 27,62 kg/m².

Die anderen beiden Gruppen, mit erhöhtem TSH bzw. erhöhten freien Hormonen, hatten ein medianes Alter von 54 Jahren, wobei das Alter zwischen 23 und 70 Jahren lag. Diese Gruppe umfasste eine Patientin (16,7%) und fünf Patienten (83,3%). Der mediane BMI lag bei 27,4 kg/m².

Tabelle 12: Übersicht demographische Daten (Patienten ohne NTIS)

	Alle ohne NTIS	Euthyreot	andere SD-Störung
Anzahl Gesamt	18	12	6
Anzahl weiblich	4 (22,2%)	3 (25%)	1 (16,7%)
Anzahl männlich	14 (77,8%)	9 (75%)	5 (83,3%)
Alter in Jahren (median)	51	44	54
BMI in kg/m² (median)	27,62	27,62	27,4

4.3.2 Genese

Die Genese der akuten Pankreatitis jener Patienten ohne NTIS war bei sechs Patienten (33,3%) biliär, sieben Patienten (38,9%) hatten eine äthyltoxisch Genese, bei fünf Patienten (27,8%) waren es andere Ursachen (ein Patient (5,56%) medikamentöse Ursache, drei Patienten (16,6%) idiopathische Pankreatitis, ein Patient mit Pankreas divisum). Einen Überblick über die Ätiologie gibt Abbildung 18.

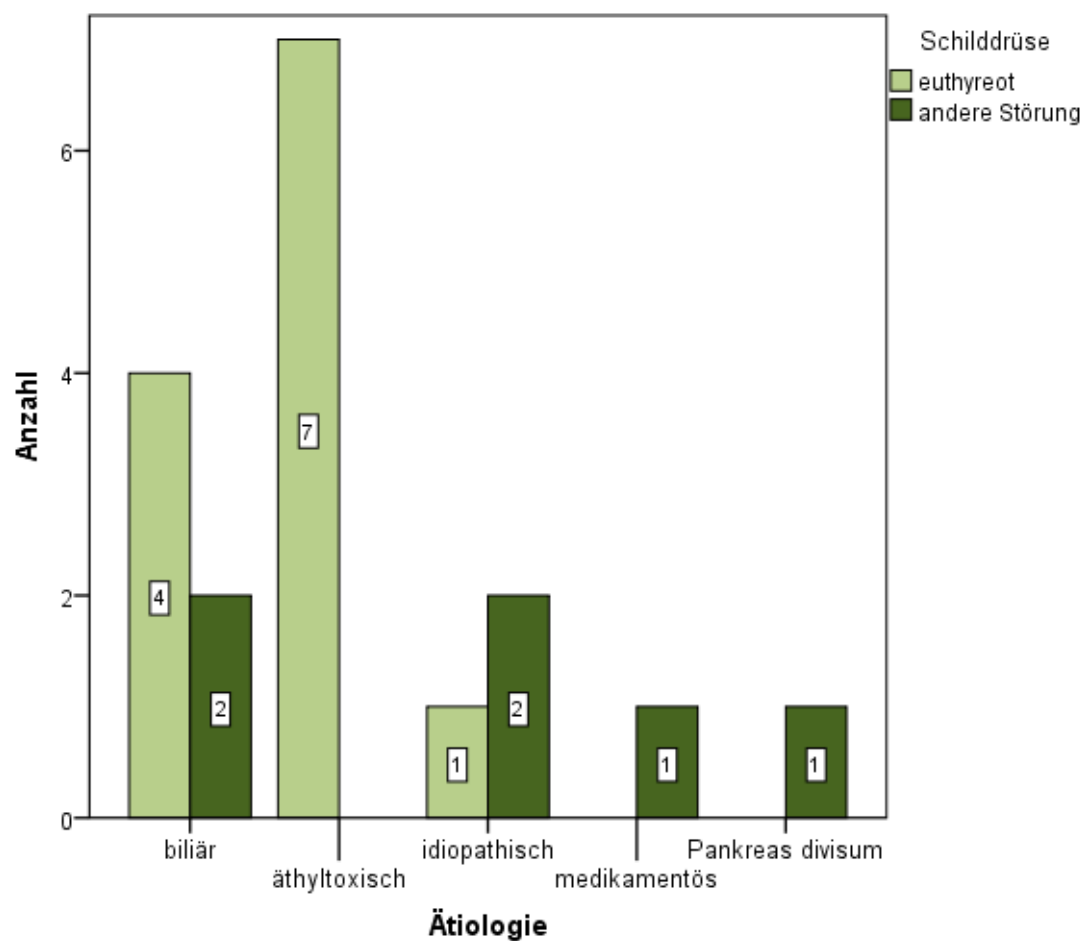
Euthyreote Stoffwechsellage:

Die Patienten mit normalen SD-Parametern hatten in vier Fällen (33,3%) eine biliäre Genese, bei sieben Patienten (58,3%) war Alkohol der Auslöser und ein Patient (8,3%) hatte eine idiopathische Pankreatitis.

Andere SD-Wert-Veränderung:

Bei den Patienten mit anderer SD-Störung war in zwei Fällen (33,3%) eine biliäre Ursache zu finden, eine medikamentös-toxische Genese lag bei einem Patienten (16,7%) vor, zwei Patienten (33,3%) erlitten eine idiopathische Pankreatitis und bei einem Patienten (16,7%) lag wahrscheinlich ursächlich ein Pankreas divisum vor.

Abbildung 18: Ätiologie der Pankreatitis (Patienten ohne NTIS)



4.3.3 Pathophysiologie

Bei 55,6% der Patienten ohne NTIS (zehn Patienten) lag eine ödematöse Pankreatitis vor und bei 44,4% (acht Patienten) eine nekrotisierende Pankreatitis (s. a. Abbildung 19).

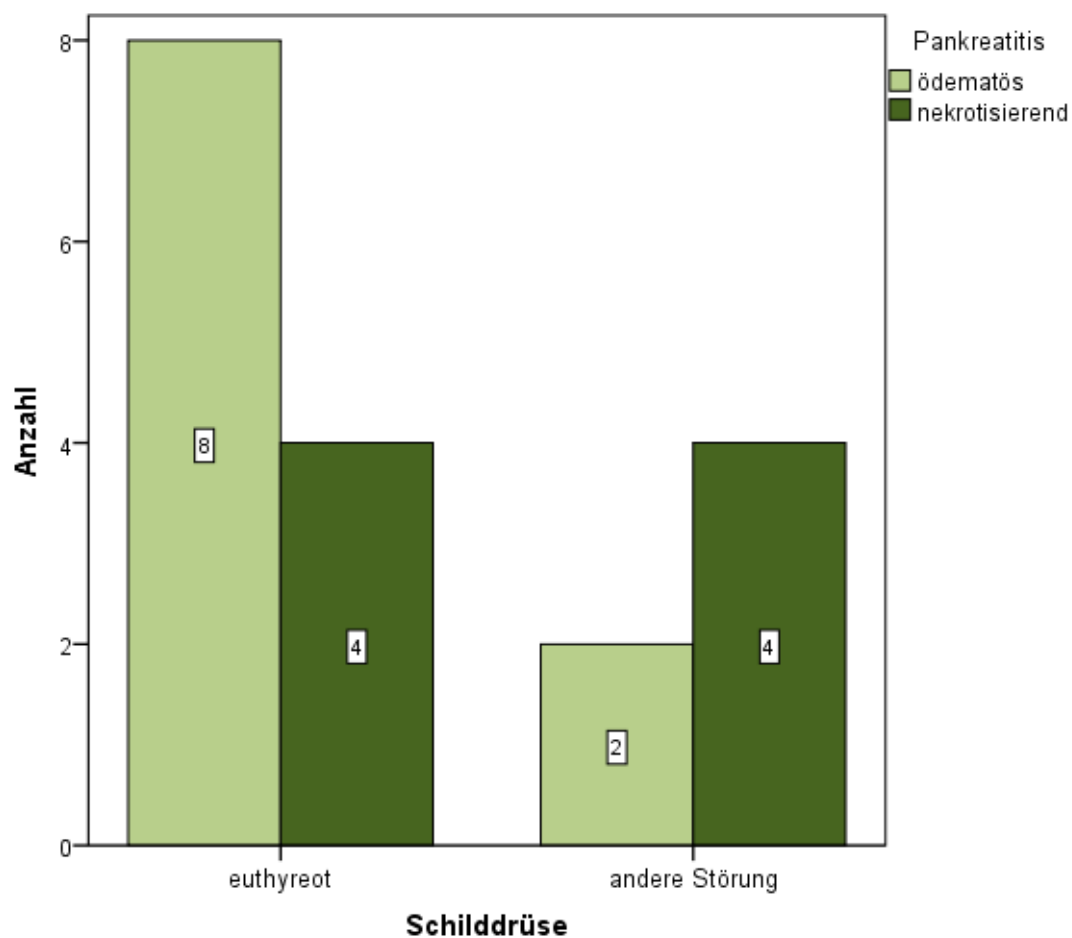
Euthyreote Stoffwechsellaage:

Bei den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage waren 66,7% (acht Patienten) an einer ödematösen Pankreatitis erkrankt. 33,3% (vier Patienten) litten an einer Nekrotisierenden.

Andere SD-Wert-Veränderung:

Die Patienten mit einer anderen SD-Störung ohne NTIS, wiesen zu 33,3% (zwei Patienten) eine ödematöse und zu 66,7% (vier Patienten) eine nekrotisierende Pankreatitis auf.

Abbildung 19: Art der Pankreatitis (Patienten ohne NTIS)



4.3.4 Krankenhausaufenthalt und Intensivaufenthalt

Die mediane Aufenthaltsdauer unter Berücksichtigung des Aufenthalts in einer peripheren Klinik betrug neun Tage bei den Patienten die keine Veränderungen im Sinne eines NTIS aufwiesen (s. Abbildung 20). Die mediane Zeit am UKR war ebenfalls neun Tage.

Insgesamt wurden elf der Patienten ohne NTIS auf der Intensivstation behandelt, die mediane Zeit dort betrug zwei Tage.

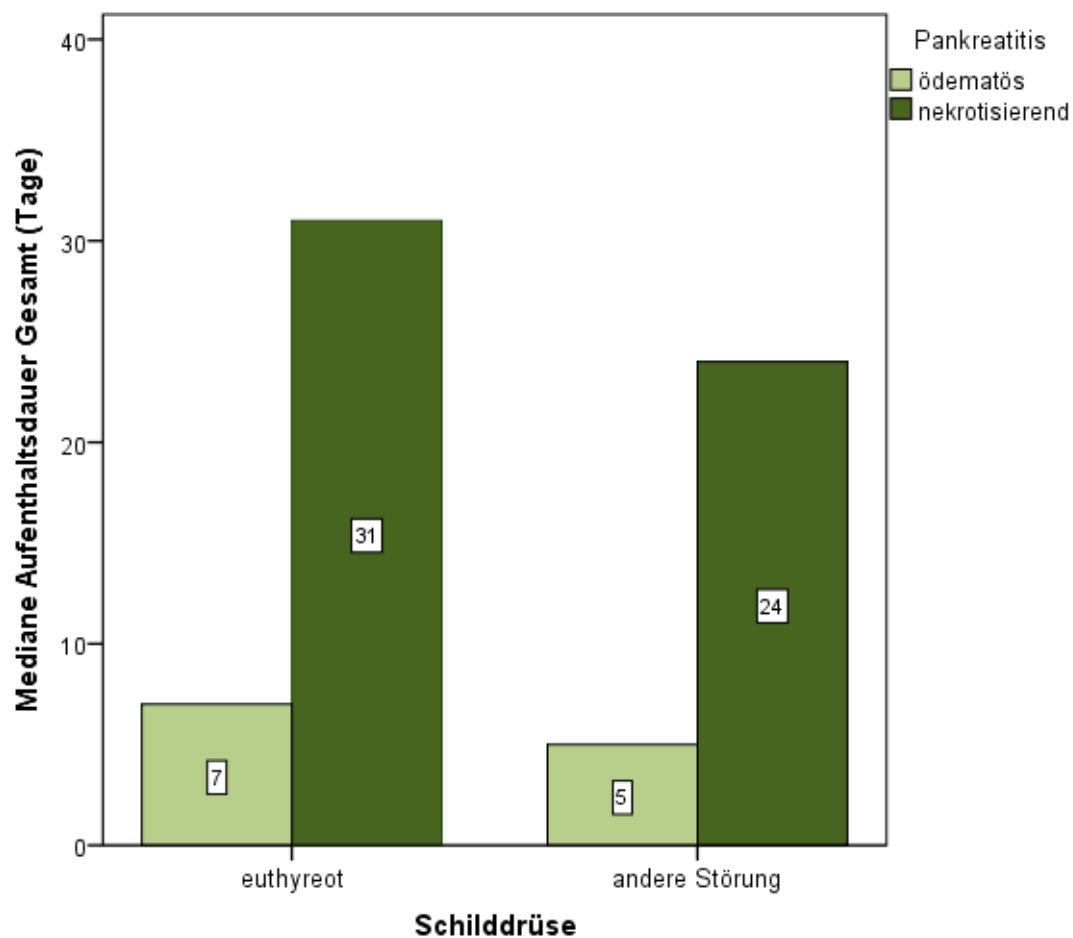
Euthyreote Stoffwechsellage:

Neun Tage war die mediane Zeit, die ein euthyreoter Patient mit akuter Pankreatitis insgesamt im Krankenhaus verbrachte. Die mediane Aufenthaltsdauer am UKR war neun Tage und die Zeit auf Intensivstation zwei Tage. Sieben der zwölf Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage wurden auf der Intensivstation therapiert, ein Patient musste maschinell beatmet werden.

Andere SD-Wert-Veränderung:

Bei den Patienten mit Erhöhung der SD-Parameter lag eine mediane Gesamtaufenthaltsdauer von zwölf Tagen vor, die mediane Zeit am UKR betrug elf Tage. Aus der Gruppe dieser Patienten wurden vier auf der Intensivstation behandelt, die Behandlungsdauer war median drei Tage. Eine maschinelle Beatmung wurde bei keinem dieser Patienten durchgeführt.

Abbildung 20: Mediane Aufenthaltsdauer insgesamt (Patienten ohne NTIS)

**4.3.5 Schilddrüsenhormone**

Am Aufnahmetag (d 0) wiesen die Patienten ohne NTIS mediane Werte von TSH von 1,55 mIU/l, von fT3 von 2,78 ng/l und von fT4 von 1,3 ng/dl auf.

Euthyreote Stoffwechsellaage:

Bei den Patienten mit euthyreoten Schilddrüsenparametern war das mediane TSH bei 0,98 mIU/l, fT3 lag bei 2,76 ng/l und fT4 bei 1,32 ng/dl.

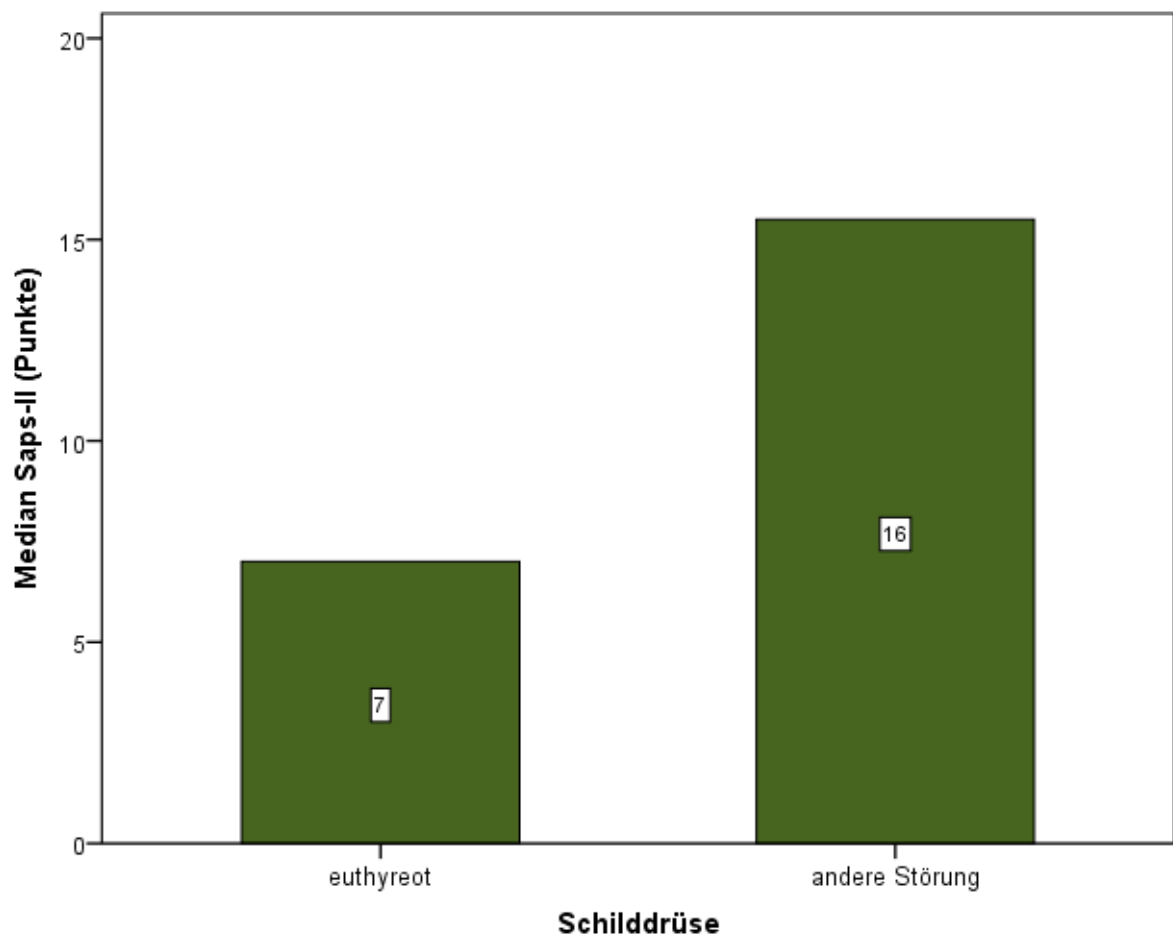
Andere SD-Wert-Veränderung:

Die Patienten mit anderer SD-Störung hatten ein medianes TSH von 2,85 mIU/l; ein fT3 von 2,8 ng/l und fT4 von 1,18 ng/dl.

4.3.6 Scores

Die medianen Score-Punkte zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. innerhalb der Erhebungszeit der Scores, betrugen sowohl für den Ranson-, als auch für den Imrie-Score ein Punkt, der APACHE-II-Score war mit fünf Punkten berechnet worden, der SAPS-II lag bei elf Punkten, MODS null und TISS bei vier für die gesamten Patienten ohne NTIS. Abbildung 21 gibt beispielhaft für den SAPS-II einen Überblick über die medianen Punkte dieses Scores.

Abbildung 21: Mediane Punkte des SAPS-II am Aufnahmetag (Patienten ohne NTIS)

**Euthyreote Stoffwechsellage:**

In der Gruppe, in der eine Euthyreose vorlag, waren die Score-Punkte im median berechnet worden für Ranson- und Imrie-Score ein Punkt, für APACHE-II-Score fünf Punkte, SAPS-II sieben, MODS null und TISS vier Punkte.

Andere SD-Wert-Veränderung:

Die medianen Score-Punkte lagen bei den Patienten mit erhöhten SD-Werten für den Ranson-Score bei zwei Punkten, Imrie-Score bei ein Punkt, APACHE-II-Score lag bei sechs Punkten, SAPS-II bei 16, MODS bei null und TISS bei einem Punkt (wobei der TISS nur bei vier Patienten erhoben wurde).

4.3.7 Entzündungsparameter

Die medianen Entzündungsparameter aller Patienten ohne NTIS am Aufnahmetag ergaben folgende Werte: die Leukozyten 11,89/nl, CRP 42,95 mg/l, IL-6 31,8 ng/ml und PCT 0,47 pg/ml.

Euthyreote Stoffwechsellage:

Für die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage ergab sich ein medianer Leukozyten-Wert von 11,79/nl, CPR-Wert von 23,53 mg/l, IL-6-Wert von 31,8 ng/ml und PCT von 0,49 pg/ml.

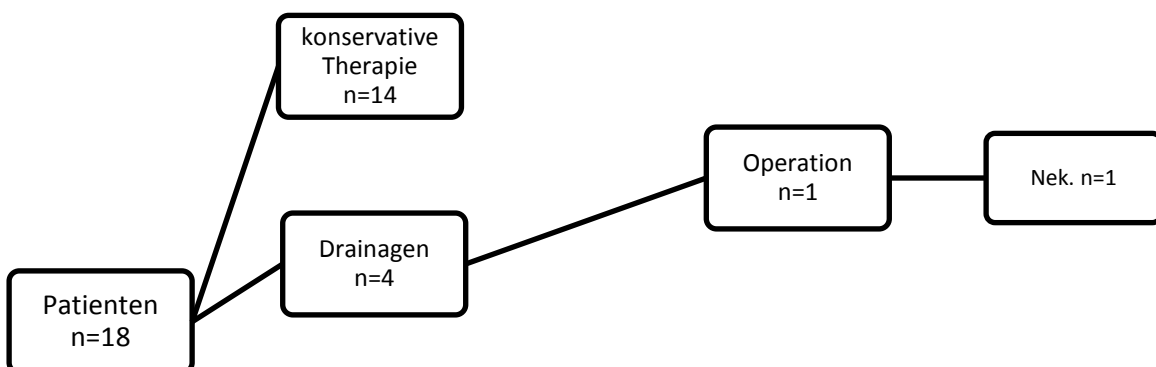
Andere SD-Wert-Veränderung:

Die Patienten mit Schilddrüsenveränderungen, die keinem NTIS zugeordnet werden konnten, hatten mediane Werte für die Leukozyten von 15,37/nl, für CRP 63,84 mg/l, für IL-6 von 78,85 ng/ml sowie für PCT von 0,3 pg/ml.

4.3.8 Therapie

Die Patienten ohne NTIS wurden in 14 Fällen konservativ therapiert, vier Patienten erhielten Drainagen. In einem Fall wurde eine Operation durchgeführt, bei einem Patient, der zuvor Drainagen bekommen hatte (s. Abbildung 22).

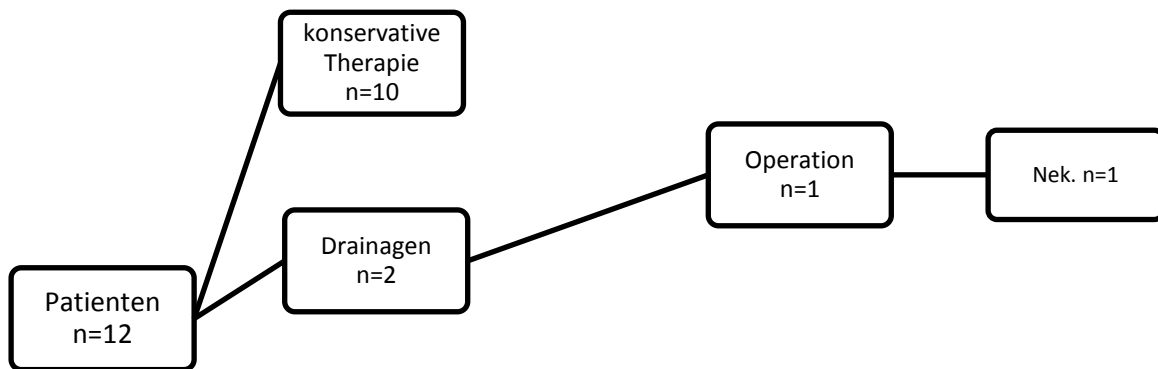
Abbildung 22: Überblick der Therapie (Patienten ohne NTIS)



Abkürzungen: Nek. = Nekrosectomie

Euthyreote Stoffwechsellage:

Bei den Patienten mit normwertigen Schilddrüsenparametern wurden zehn Patienten einer konservativen Therapie zugeführt. Eine Drainagenanlage wurde bei zwei Patienten durchgeführt und ein Patient wurde im Verlauf, nach Drainagenanlage, operiert (Nekrosectomie) (s. Abbildung 23).

Abbildung 23: Überblick der Therapie (euthyreote Patienten)

Abkürzung: Nek. = Nekrosectomie

Andere SD-Wert-Veränderung:

Vier der Patienten mit Schilddrüsenstörung ohne Vorliegen eines NTIS wurden konservativ behandelt (66,7%). Zwei Patienten erhielten eine Drainagentherapie (33,3%).

4.3.9 Outcome

Alle 18 Patienten, die keine Schilddrüsenhormonveränderungen im Sinne eines NTIS hatten und somit entweder euthyreot waren oder eine anderen SD-Störung vorwiesen, überlebten die akute Pankreatitis.

4.4 Vergleich der Gruppen

4.4.1 NTIS und kein NTIS

Beim Vergleich der Patienten, die ein NTIS hatten, und der Patienten, die normale Schilddrüsenwerte bzw. andere Störungen der Schilddrüse aufwiesen, kann man festhalten, dass sich die Dauer des Aufenthalts sowohl gesamt ($p=0,0$) als auch nur am UKR ($p=0,0$) und auf Intensivstation ($p=0,001$) in den Gruppen signifikant unterscheidet. Hierbei waren die Patienten mit NTIS länger hospitalisiert und wurden außerdem signifikant häufiger maschinell ventiliert.

Einen signifikanten Unterschied findet man zudem bei den folgenden Scores im Vergleich der beiden Gruppen, Ranson- ($p=0,002$), Imrie- ($p=0,0$), APACHE-II-Score ($p=0,0$), MODS ($p=0,001$) und TISS ($p=0,019$).

Die Laborwerte von CRP ($p=0,0$), IL-6 ($p=0,008$) und PCT ($p=0,005$) am Tag null waren bei den Patienten mit SD-Wertveränderungen im Sinne eines NTIS signifikant höher, fT3 ($p=0,0$) war in dieser Gruppe signifikant niedriger.

Auch therapeutisch können signifikante Unterschiede festgestellt werden. In der Gruppe der Patienten ohne NTIS wurden signifikant mehr Patienten konservativ behandelt ($p=0,048$) (Tabelle 13 gibt einen Überblick über die genannten Umstände).

Tabelle 13: Übersicht Patienten mit und ohne NTIS

		Patienten mit NTIS	Patienten ohne NTIS	Signifikanz
<u>Aufenthaltsdauer</u>	Gesamt	31	9	p=0,000
(Tage)	UKR	28	9	p=0,000
	Intensivstation	14	2	p=0,001
<u>Scores</u>	Ranson	3	1	p=0,002
(Punkte)	Imrie	2	1	P=0,000
	SAPS-II	18	11	P=0,127
	APACHE-II	11	5	P=0,000
	MODS	2	0	P=0,001
	TISS	10	4	P=0,019
<u>Laborwerte</u>	CRP	189 mg/l	42,96 mg/l	P=0,000
	IL-6	210,5 ng/ml	31,8 ng/ml	p=0,008
	PCT	1,35 pg/ml	0,47 pg/ml	p=0,005
	TSH	1,29 mIU/l	1,55 mIU/l	p=0,211
	fT3	1,9 ng/l	2,78 ng/l	p=0,000
	fT4	1,15 ng/dl	1,3 ng/dl	p=0,081
<u>Therapie</u>	maschinelle Ventilation	19	1	p=0,002
(Anzahl)	konservativ	20	14	p=0,048
	Drainagenanlage	18	4	p=0,149
	Interventionelle Nekrosektomie	4	0	p=0,303
	operativ	10	1	p=0,146
<u>Outcome</u>	Mortalität	5	0	p=0,310

Teilt man die Patienten ohne NTIS in Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage und Patienten mit anderer Schilddrüsenstörung auf und betrachtet diese einzeln im Vergleich zu den Patienten mit NTIS fällt auf, dass die Patienten mit NTIS signifikant häufiger nekrotisierenden Pankreatitiden erleiden ($p=0,045$) als die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage (s. Abbildung 24). Tabelle 14 stellt zusammenfassend die Unterschiede der Patienten mit NTIS und der euthyreoten Patienten gegenüber, Tabelle 15 zusammenfassend die Patienten mit NTIS und anderer SD-Störung. Die NTIS-Patienten

hatten im Vergleich zu den Patienten mit anderer SD-Störung signifikant häufiger eine biliäre oder äthyltoxische Genese ($p=0,016$).

Betrachtet man die Aufenthaltsdauer, fallen weitere signifikante Unterschiede auf. Die Patienten mit NTIS waren sowohl insgesamt als auch am UKR signifikant länger hospitalisiert als die Patienten mit normalen ($p=0,0/p=0,0$) und erhöhten SD-Parametern ($p=0,005/p=0,037$). Die Behandlungszeit auf der Intensivstation war bei den NTIS Patienten signifikant länger als bei den euthyreoten Patienten ($p=0,004$). Es wurden auch mehr Patienten insgesamt auf der Intensivstation betreut ($p=0,02$) und invasiv beatmet ($p=0,02$).

Tabelle 14: Übersicht Patienten mit NTIS und euthyreote Patienten

		Patienten mit NTIS	euthyreote Patienten	Signifikanz
<u>Pankreatitis</u>	ödematös	13 (31,7%)	8 (66,7%)	$p=0,045$
(Anzahl)	nekrotisierend	28 (68,3%)	4 (33,3%)	$p=0,045$
<u>Aufenthaltsdauer</u>	Gesamt	31	9	$p=0,0$
(Tage)	UKR	28	9	$p=0,0$
	Intensivstation	14	2	$p=0,004$
<u>Scores</u>	Ranson	3	1	$p=0,002$
(Punkte)	Imrie	2	1	$p=0,0$
	SAPS-II	18	5	$p=0,091$
	APACHE-II	11	7	$p=0,0$
	MODS	2	0	$p=0,006$
	TISS	10	4	$p=0,071$
<u>Laborwerte</u>	CRP	189 mg/l	23,53 mg/l	$p=0,0$
	IL-6	210,5 ng/ml	31,8 ng/ml	$p=0,015$
	PCT	1,35 pg/ml	0,40 pg/ml	$p=0,041$
	TSH	1,29 mIU/l	0,98 mIU/l	$p=0,899$
	ft3	1,9 ng/l	2,76 ng/l	$p=0,0$
	ft4	1,15 ng/dl	1,32 ng/dl	$p=0,106$
<u>Therapie</u>	maschinelle Ventilation	19	1	$p=0,02$
(Anzahl)	konservativ	20	10	$p=0,048$
	Drainagenanlage	18	2	$p=0,105$
	Interventionelle Nekrosektomie	4	0	$p=0,563$
	operativ	10	1	$p=0,421$
<u>Outcome</u>	Mortalität	5	0	$p=0,577$

Einen signifikanten Unterschied findet man ebenfalls bei den Score-Werten. Für APACHE-II-Score (euthyreote Pat. $p=0,0$; andere SD-Störung $p=0,031$) und MODS (euthyreote Pat. $p=0,006$; andere SD-Störung $p=0,022$) findet man signifikant höhere

Werte für die Gruppe mit NTIS im Vergleich mit beiden nicht an einem NTIS leidenden Patientengruppen. Die Werte für Ranson- ($p=0,002$) und Imrie- ($p=0,0$) waren bei den Patienten mit SD-Störungen im Sinne eines NTIS signifikant höher als bei den euthyreoten Patienten.

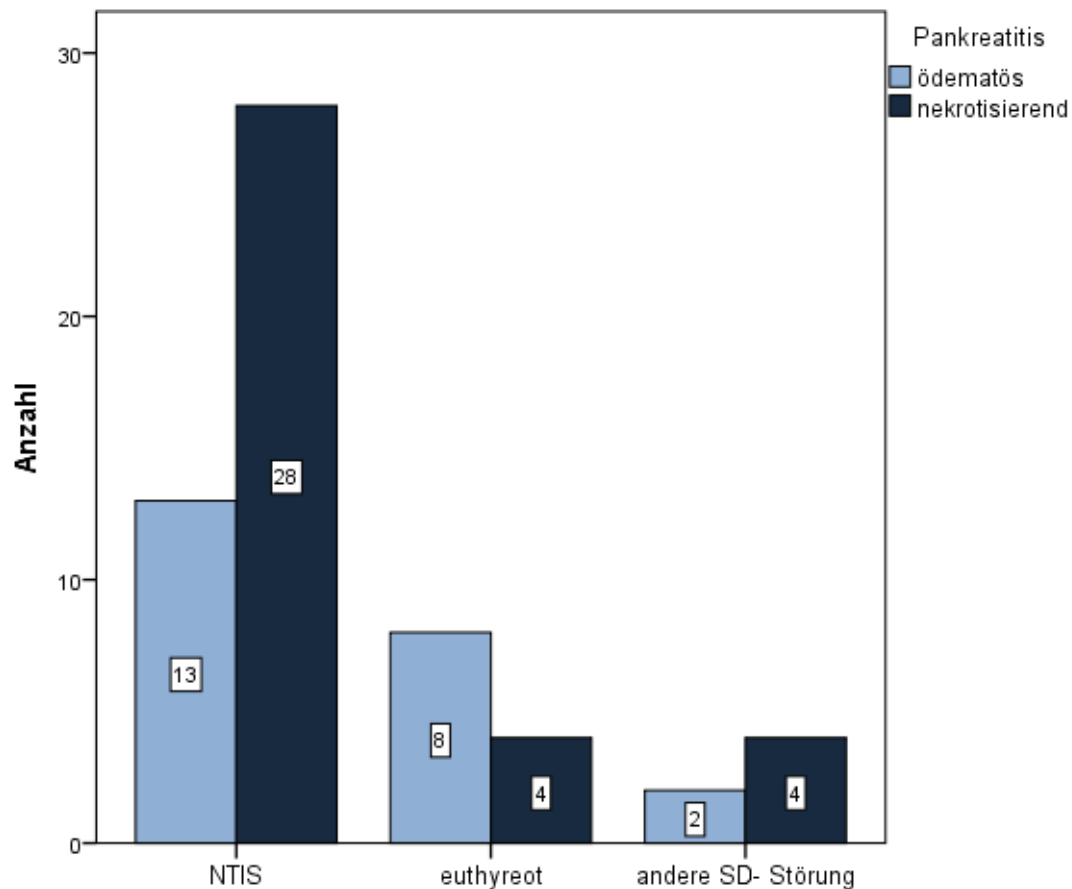
Bei den Laborwerten finden sich signifikante Unterschiede bei den Werten CRP ($p=0,0$), IL-6 ($p=0,015$) und PCT ($p=0,041$) dahingehend, dass diese Werte bei den NTIS-Patienten höher waren als bei euthyreoter Stoffwechsellage. Das fT3 ($p=0,0$) war im median bei den Patienten mit NTIS niedriger als bei den Patienten mit normalen SD-Werten. Die Patienten mit NTIS wiesen zudem auch signifikant höhere Werte für CRP ($p=0,048$) und PCT ($p=0,018$) auf als die Patienten mit anderer SD-Wert-Veränderungen. Die Werte von TSH ($p=0,009$) und fT3 ($p=0,005$) waren bei den NTIS-Patienten signifikant niedriger.

In der Therapie findet man mit NTIS signifikant weniger Patienten, die konservativ behandelt wurden ($p=0,048$), wenn man sich gleichzeitig die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage anschaut.

Tabelle 15: Übersicht Patienten mit NTIS und Patienten mit anderer SD-Störung

		Patienten mit NTIS	andere SD-Störung	Signifikanz
<u>Genese</u>	biliär	17 (41,5%)	2 (33,3%)	p=0,007
(Anzahl)	äthyltoxisch	15 (36,6%)	0	p=0,007
	andere	9 (21,9%)	4 (66,6%)	p=0,007
<u>Aufenthaltsdauer</u>	Gesamt	31	12	p=0,005
(Tage)	UKR	28	11	p=0,037
	Intensivstation	14	3	p=0,135
<u>Scores</u>	Ranson	3	2	p=0,217
(Punkte)	Imrie	2	1	p=0,083
	SAPS-II	18	16	p=0,678
	APACHE-II	11	7	p=0,031
	MODS	2	0	p=0,022
	TISS	10	1	p=0,056
<u>Laborwerte</u>	CRP	189 mg/l	63,84 mg/l	p=0,048
	IL-6	210,5 ng/ml	76,85 ng/ml	p=0,142
	PCT	1,35 pg/ml	0,3 pg/ml	p=0,018
	TSH	1,29 mIU/l	2,85 mIU/l	p=0,009
	ft3	1,9 ng/l	2,8 ng/l	p=0,007
	ft4	1,15 ng/dl	1,18 ng/dl	p=0,353
<u>Therapie</u>	maschinelle Ventilation	19	0	p=0,068
(Anzahl)	konservativ	20	4	p=0,666
	Drainagenanlage	18	2	p=1,0
	Interventionelle Nekrosektomie	4	0	p=1,0
	operativ	10	0	p=0,317
<u>Outcome</u>	Mortalität	5	0	p=1,0

Abbildung 24: Art der Pankreatitis der Patienten mit NTIS, der euthyreoten Patienten und der Patienten mit anderer Störung



4.4.2 Vergleich der einzelnen Gruppen

Im Folgenden werde ich nun die einzelnen Gruppen der Patienten mit *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom* näher betrachten und untereinander sowie mit den Patienten ohne NTIS vergleichen:

Signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Alter findet man lediglich beim Vergleich der Patienten mit verringertem fT3 und den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage. Die Patienten mit Verminderung von fT3 waren median signifikant älter ($p=0,027$). Die anderen Gruppen sind aufgrund von fehlenden signifikanten Unterschieden nicht aufgeführt.

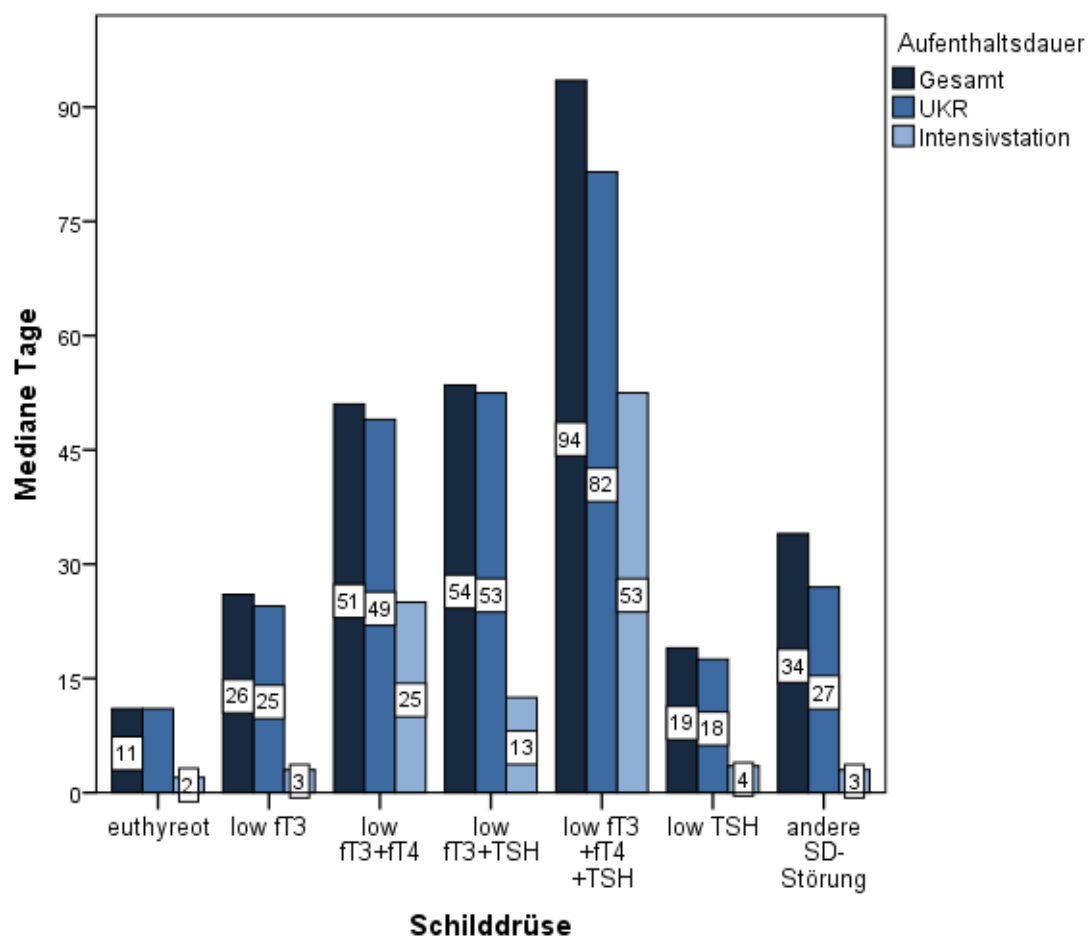
Vergleicht man die Art der Pankreatitis fällt auf, dass die Patienten mit verringertem fT3 und fT4 signifikant häufiger eine nekrotisierende Pankreatitis erleiden als die euthyreoten Patienten ($p=0,001$), auch häufiger als die Patienten mit einer Verringerung

von lediglich fT3 ($p=0,004$) sowie häufiger als die Patienten mit ausschließlich vermindertem TSH ($p=0,009$).

Die Gruppe mit Verminderungen aller drei gemessener SD-Parameter wiesen ebenfalls im Vergleich zu den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage, den Patienten mit vermindertem fT3 sowie den Patienten mit vermindertem TSH häufiger eine nekrotisierende Pankreatitis ($p=0,013/p=0,035/p=0,033$) auf.

Bei der Aufenthaltsdauer findet man folgende signifikante Unterschiede (s. a. Abbildung 25):

Abbildung 25: Aufenthaltsdauer der verschiedenen Gruppen



Die Patienten mit einer Verminderung von beiden SD-Hormonen hatten eine signifikant längere Behandlungszeit auf der Intensivstation mit einem höheren Anteil von Patienten, die maschinell beatmet werden mussten. Die Patienten waren ebenfalls am UKR und insgesamt länger hospitalisiert als die euthyreoten Patienten (Aufenthaltsdauer $p=0,001$, maschinelle Ventilation $p=0,0$) und die Patienten mit vermindertem fT3 (Gesamt $p=0,013$;

UKR $p=0,005$; Intensivstation $p=0,001$, maschinelle Ventilation $p=0,0$). Im Vergleich zu den Patienten mit Verminderungen von $fT3$ und TSH sowie im Vergleich zu den Patienten mit lediglich erniedrigtem TSH waren die Patienten mit Verminderung von $fT3$ und $fT4$ ebenfalls länger auf der Intensivstation ($p=0,023/p=0,006$).

Die Aufenthaltsdauer war in der Patientengruppe mit niedrigem $fT3$, $fT4$ und TSH signifikant länger verglichen mit den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage (UKR $p=0,001$; Insgesamt $p=0,002$; Intensivstation $p=0,002$). Das gilt auch im Vergleich zu den Patienten mit verringertem $fT3$ (Gesamt $p=0,001$; UKR $p=0,001$; Intensiv $p=0,002$) und ebenfalls im Vergleich mit der Gruppe mit vermindertem TSH (UKR $p=0,01$; Gesamt $p=0,019$; Intensivstation $p=0,01$). Verglichen mit den Patienten mit reduziertem $fT3$ und $fT4$ war lediglich die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant länger ($p=0,044$). Ebenso im Vergleich zu den Patienten mit Verminderung von $fT3$ und TSH ($p=0,003$).

Die Gesamt-Aufenthaltsdauer der Patienten mit $fT3$ sowie TSH Verminderung war im Vergleich zu den Patienten mit normalen SD-Werten ($p=0,005$) signifikant länger. Im Vergleich zu den Patienten mit einer Verminderung von lediglich $fT3$ waren die Patienten mit verminderten Werten für $fT3$ und TSH länger am UKR ($p=0,03$) und insgesamt ($p=0,03$) hospitalisiert.

Vergleicht man die Score-Werte der einzelnen Gruppen fallen folgende signifikante Unterschiede auf (s. a. Abbildung 26):

Die medianen Imrie- ($p=0,027$) und APACHE-II-Scores ($p=0,02$) der Patienten mit Verminderung des $fT3$ waren signifikant höher als die der euthyreoten Patienten.

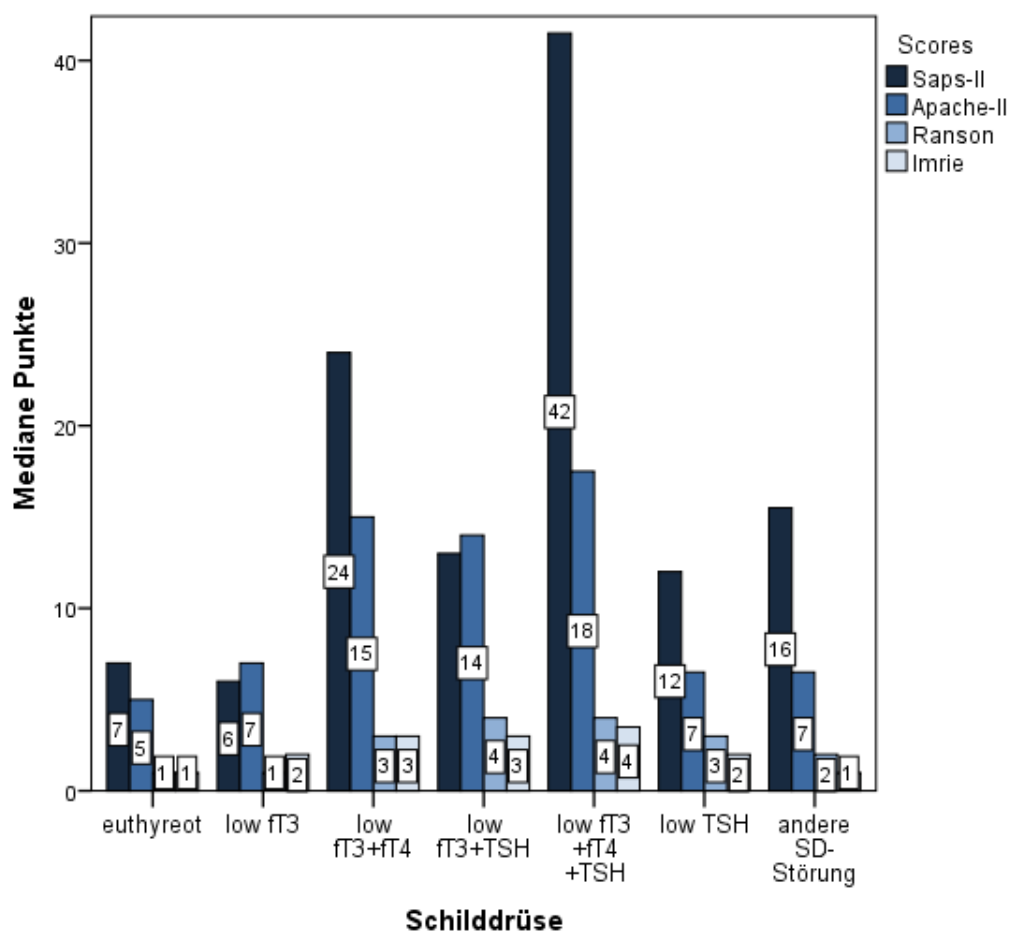
Alle erhobenen Score-Werte waren bei den Patienten mit Verminderung von $fT3$ und $fT4$ signifikant höher als bei den euthyreoten Patienten und denjenigen mit Verminderung von nur $fT3$ (euthyreote Patienten: Ranson $p=0,003$, Imrie $p=0,0$, SAPS-II $p=0,026$, APACHE-II $p=0,0$, MODS $p=0,006$, TISS $p=0,068$; $fT3\downarrow$ -Patienten: Ranson $p=0,006$, Imrie $p=0,005$, SAPS-II $p=0,019$, APACHE-II $p=0,002$, MODS $p=0,001$, TISS $p=0,006$). Der APACHE-II-Score ($p=0,04$) war signifikant höher in der Gruppe mit Verminderung von beiden freien SD-Hormonen im Vergleich zu den Patienten mit vermindertem TSH.

Vergleicht man die Score-Werte der Patienten mit Verminderung aller drei Parameter, dann hatten diese ebenfalls bei allen Scores signifikant höhere Punktzahlen als die

Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage und als die Patienten mit lediglich erniedrigtem fT3 (euthyreote Patienten: Ranson $p=0,003$, Imrie $p=0,002$, SAPS-II $p=0,001$, APACHE-II $p=0,002$, MODS $p=0,001$, TISS $p=0,005$; fT3↓-Patienten: Ranson $p=0,003$, Imrie $p=0,016$, SAPS-II, APACHE-II, MODS, TISS $p=0,001$). Stellt man die Patienten mit verminderten freien SD-Hormonen gegenüber, finden sich lediglich beim SAPS-II ($p=0,02$) signifikant höhere Werte in der Gruppe mit allen drei Werten unter der Norm, genauso in Gegenüberstellung mit den Patienten, bei denen fT3 und TSH vermindert waren. Die Werte für SAPS-II, APACHE-II-Score, MODS und TISS waren in der hier beschriebenen Gruppe ebenfalls signifikant höher im Vergleich zu den Patienten mit vermindertem TSH.

Bei den Patienten mit vermindertem fT3 und TSH waren die Score-Werte von Ranson ($p=0,001$), Imrie ($p=0,013$), APACHE-II ($p=0,017$), MODS ($p=0,011$) und TISS ($p=0,022$) signifikant höher als bei den Patienten ohne Auffälligkeiten der SD-Parameter. Die Scores von Ranson, APACHE-II, MODS und TISS waren ebenfalls signifikant höher beim Vergleich der Patienten mit fT3 und TSH Verminderung zu denen mit fT3 Reduktion.

Abbildung 26: Scores der verschiedenen Gruppen



Bei der Betrachtung der Entzündungswerte auf signifikante Unterschiede der einzelnen Gruppen findet man in der Gruppe der Patienten mit lediglich vermindertem fT3 ein signifikant höheres medianes CRP als bei den euthyreoten Patienten ($p=0,014$).

Die Patienten mit Verminderung beider freier SD-Hormone hatten beim medianen CRP ($p=0,005$) und IL-6 ($p=0,014$) signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Patienten mit normalen SD-Werten sowie bei IL-6 im Vergleich zu den Patienten mit vermindertem fT3 ($p=0,02$) (s. a. Abbildung 27).

In der Gruppe der Patienten mit allen drei SD-Parametern unterhalb der Norm waren sowohl das mediane CRP ($p=0,005$), PCT ($p=0,008$) als auch das IL-6 ($p=0,007$) signifikant höher als in der Gruppe der euthyreoten Patienten. IL-6 ($p=0,009$) und PCT ($p=0,035$) waren ebenfalls signifikant höher im Vergleich zu den Patienten mit lediglich vermindertem fT3. Das PCT war signifikant höher als bei den Patienten mit fT3 und fT4 Abnahme ($p=0,027$), als auch bei den Patienten mit verringertem TSH ($p=0,01$) (s.a. Abbildung 28).

Bei den Patienten mit vermindertem fT3 und TSH waren die Laborwerte für CRP ($p=0,004$), PCT ($p=0,039$), IL-6 ($p=0,03$) signifikant höher im Vergleich zu den Patienten ohne Auffälligkeiten der SD-Parameter.

Abbildung 27: Mediane CRP und IL-6 Werte der verschiedenen Gruppen

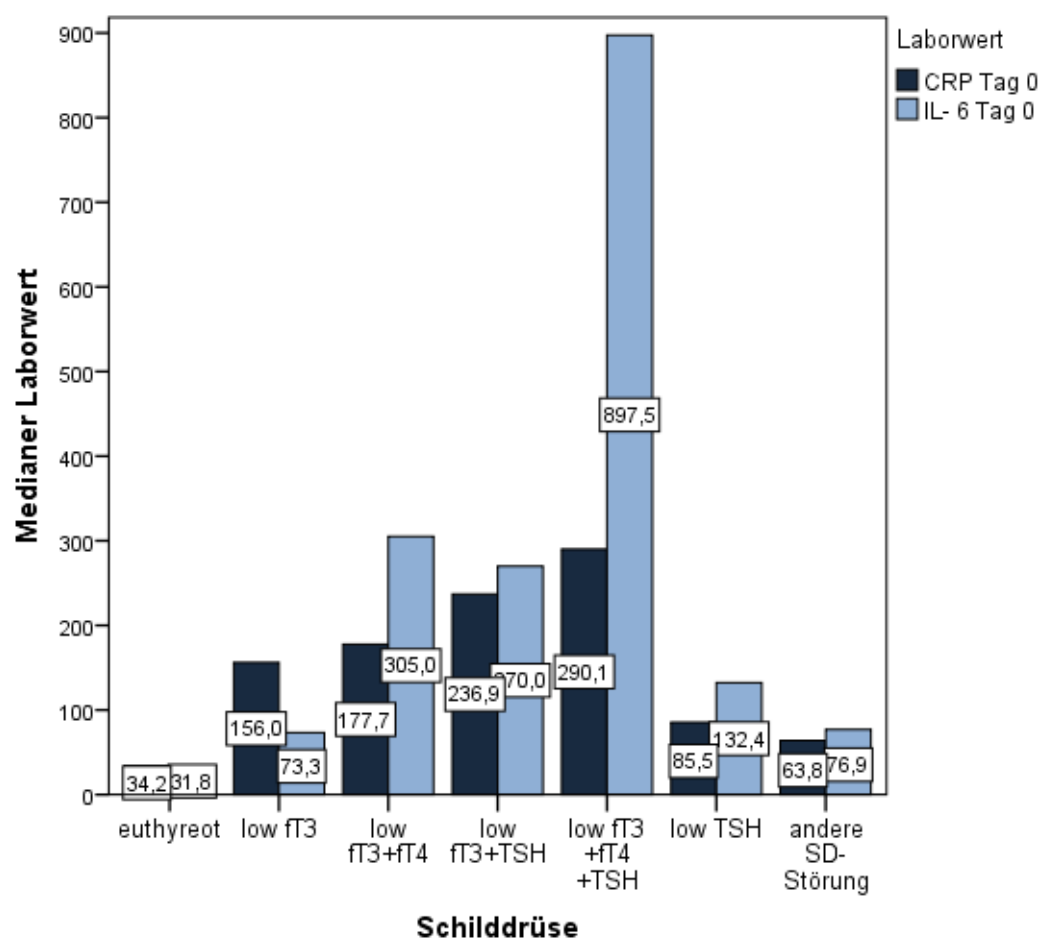
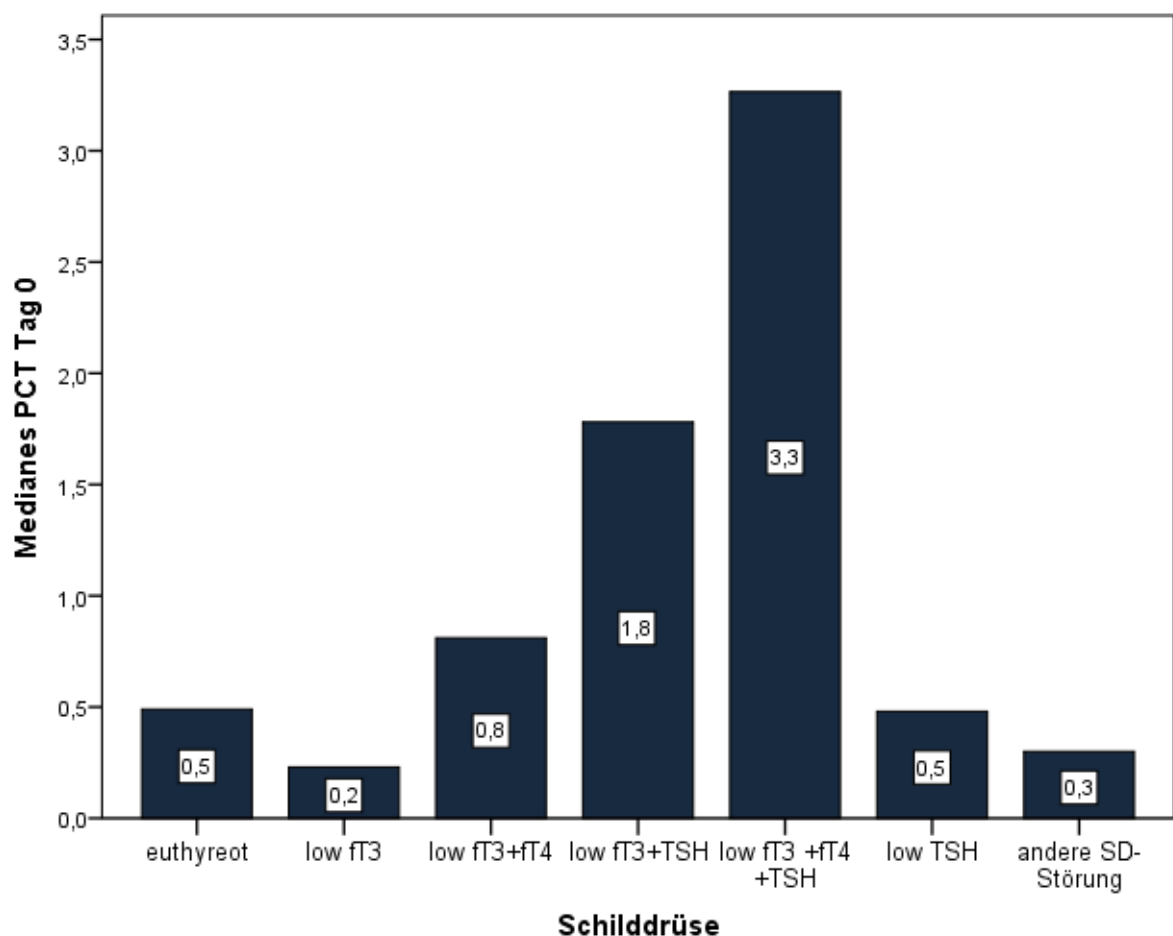


Abbildung 28: Medianes PCT der verschiedenen Gruppen



Für die Schilddrüsenhormone lassen sich folgende signifikante Unterschiede feststellen:

Das ft3 war signifikant niedriger bei den Patienten mit verringertem ft3, als bei den euthyreoten Patienten ($p=0,011$). Beim Vergleich der Patienten mit niedrigem ft3 und den Patienten mit niedrigem TSH findet sich lediglich beim ft3 ein signifikanter Unterschied. Dieses war in der Gruppe mit verringertem ft3 niedriger ($p=0,011$).

Das ft3 war ebenfalls signifikant niedriger bei Patienten mit Verminderung beider freier SD-Hormone als bei Patienten mit Verminderung von lediglich TSH ($p=0,004$). Im Vergleich zu den euthyreoten Patienten war das TSH ($p=0,023$) signifikant höher und das ft3 ($p=0,0$) signifikant niedriger in der Gruppe mit ft3- und ft4-Abnahme.

Das ft3, das ft4 sowie TSH waren signifikant niedriger in der Gruppe mit Verminderung aller drei SD-Parameter im Vergleich zu den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage sowie im Vergleich zur Gruppe mit lediglich vermindertem ft3. Das ft3 sowie das ft4 waren signifikant niedriger bei den Patienten mit Verminderung aller drei SD-Parameter im Vergleich zu den Patienten mit niedrigem TSH ($p=0,01$). Ein signifikanter Unterschied in

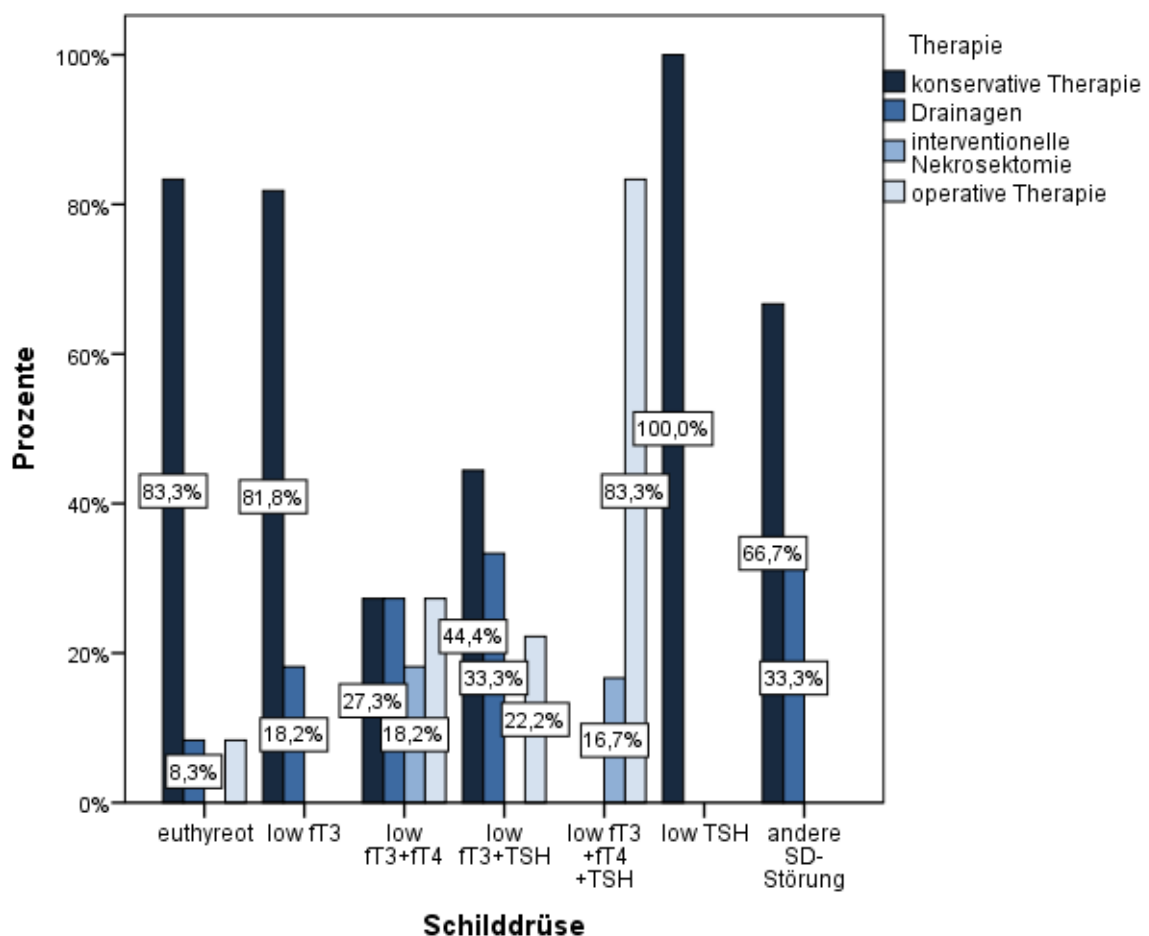
der Höhe des fT4 und des TSH konnte im Vergleich zu den Patienten mit Verminderung der freien Hormone gefunden werden ($p=0,022/p=0,002$). Im Vergleich zu den Patienten mit vermindertem fT3 und TSH findet sich bei den Patienten mit Verminderung aller drei SD-Parameter ein signifikant niedrigeres freies Thyroxin ($p=0,001$).

In der Gruppe der Patienten mit Reduktion von fT3 und TSH war der mediane Wert für fT3 niedriger als bei den euthyreoten Patienten sowie bei denjenigen mit alleiniger Abnahme des TSH. Der Wert des TSH war ebenfalls signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit einer Verminderung der freien SD-Hormone.

Vergleicht man die Therapie fällt auf, dass die Patienten mit verringertem fT3 und fT4 seltener konservativ behandelt wurden, als die Patienten mit normwertigen SD-Hormonen ($p=0,012$). Ebenfalls im Vergleich zu den Patienten mit niedrigem fT3 ($p=0,03$) sowie mit den Patienten mit vermindertem TSH ($p=0,026$). Zudem wurden die Patienten mit Verminderung beider freier SD-Hormone signifikant häufiger mit Drainagen versorgt, als Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage ($p=0,036$).

Die Patienten mit Verminderung aller drei gemessener SD-Parameter wurden signifikant seltener konservativ behandelt und häufiger einer Operation unterzogen, wenn man sie mit der Gruppe der Patienten mit euthyreoten SD-Werten ($p=0,002/p=0,004$), der Gruppe mit verringertem fT3 ($p=0,002/p=0,001$) und der Gruppe mit Verminderung von TSH vergleicht ($p=0,005/p=0,048$). Zudem wurden sie auch häufiger operiert als die Patienten in der Gruppe mit Verminderung von fT3 und TSH ($p=0,041$) (s. a. Abbildung 29).

Abbildung 29: Übersicht über die Therapie der einzelnen Gruppen



Anmerkung zu Abbildung 29: Von jedem Patienten wurde jeweils eine Therapie berücksichtigt (Reihenfolge: OP > Interventionelle Nekrosektomie > Drainagenanlage > konservative Therapie)

Beim Outcome findet man unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher zur Berechnung der Signifikanz keinen Unterschied ($p=0,098$), wenn man die Patienten mit Abnahme aller drei SD-Parameter und die Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellaage vergleicht. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Test ist $p=0,034$. Ebenfalls weist der Vergleich der Patienten mit Verminderung beider freier SD-Hormone und der euthyreoten Patienten keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,093$).

Da ausschließlich Patienten, die auch eine Abnahme von fT4 aufwiesen, verstorben sind, wurden die beiden Gruppen mit vermindertem fT4 zusammengefasst (fT3+fT4↓ und fT3+fT4+TSH↓), um erneut die Mortalität zu vergleichen. Beim Vergleich mit den euthyreoten Patienten findet man bei Anwendung des exakten Tests nach Fisher jedoch wiederum keinen signifikanten Unterschied ($p=0,059$, bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests ist $p=0,039$). Im Vergleich zu den Patienten, die reduzierte Werte von entweder fT3,

TSH oder beidem aufwiesen, war die Mortalität von den Patienten mit verringertem fT4 signifikant erhöht ($p=0,008$ exakter Test nach Fisher).

Tabelle 16 zeigt die Faktoren, die mit einem schwereren Verlauf der akuten Pankreatitis einhergehen.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Risikofaktoren

Risikofaktoren der Patienten mit Verminderung von fT4 (fT3+fT4↓ + fT3+fT4+TSH↓):	
<u>Pankreatitis:</u>	nekrotisierend
<u>längere Aufenthaltsdauer:</u>	Gesamt
	UKR
	Intensivstation
<u>höhere Score-Punkte:</u>	Ranson-Score
	Imrie-Score
	SAPS-II
	APACHE-II-Score
	MODS
	TISS
<u>höhere Laborwerte:</u>	CRP
	IL-6
	PCT
<u>niedrigere Laborwerte:</u>	TSH₁
	fT3
	fT4
<u>häufigere Therapie:</u>	maschinelle Ventilation
<u>seltener Therapie:</u>	konservativ
<u>häufigere Therapie:</u>	Drainagenanlage
<u>häufigere Therapie:</u>	operativ

Anmerkungen zu ₁ Vergleich fT3+fT4↓ - euthyreote Pat. TSH signifikant höher; Vergleich

fT3+fT4+TSH↓ - euthyreote Pat./fT3↓ TSH signifikant niedriger.

5 Diskussion

Das *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom* tritt bei verschiedenen schweren Erkrankungen auf. Es betrifft etwa 60 bis 70% der schwer erkrankten Patienten [89]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bei Patienten mit akuter Pankreatitis beobachtet werden. Die von uns untersuchten Patienten wiesen zu 69,5% ein NTIS auf.

Mehrere Studien legen nahe, dass das NTIS mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert ist [86, 90, 91]. In dieser Arbeit konnten wir im Vergleich aller Patienten mit *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom* zu denjenigen die kein NTIS aufwiesen, keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität feststellen, lediglich in der Subgruppe der Patienten mit erniedrigtem fT4. Jedoch weisen die erhobenen Daten darauf hin, dass die Patienten mit NTIS insgesamt schwerer erkrankt sind. Es finden sich beispielsweise signifikante Unterschiede in der Höhe der Score-Werte sowie der Entzündungswerte. Außerdem waren die Patienten mit NTIS insgesamt signifikant länger hospitalisiert als auch auf Intensivstation. Die Anzahl intensivmedizinisch betreuter Patienten sowie beatmeter Patienten war signifikant höher als bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage. Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten mit NTIS in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt, die die verschiedenen Ausprägungen des NTIS repräsentieren. Das freie Triiodthyronin ist bei vier unserer Gruppen vermindert. Es tritt entweder isoliert als low-T3-Syndrom auf, mit zusätzlich vermindertem Thyroxin als low-T3-T4-Syndrom oder mit zusätzlich reduziertem TSH (Low-T3-low-TSH-Syndrom). Ebenso können alle drei Parameter vermindert sein. Die fünfte Gruppe der Patienten mit NTIS weisen lediglich geringere Konzentrationen des TSH auf. Diese Gruppe wurde von uns in die Gruppe der Patienten mit NTIS aufgenommen, da die TSH Abnahme im Rahmen des stationären Aufenthalts auftrat und von uns als Veränderung im Sinne eines NTIS bewertet wurde.

Im Vergleich der unterschiedlichen Gruppen untereinander sowie mit den euthyreoten Patienten oder jenen mit anderer SD-Störung fallen vor allem die Patienten auf, die neben dem low-T3 auch ein low-T4 zeigen. Diese Gruppe hat im Vergleich zu den euthyreoten sowie zu denen mit lediglich low-T3 häufiger eine nekrotisierende Pankreatitis, längere Aufenthalte (Insgesamt, UKR, Intensivstation) sowie höhere Score-Werte und teilweise höhere Entzündungswerte. Die Patienten, bei denen zum Low-T3-

low-T4 noch ein Abfall des TSH hinzukommt, haben median eine noch höhere Verweildauer.

Die Patienten mit Reduktion von fT4 sind hierbei also scheinbar schwerer erkrankt. Der Umstand, dass die Patienten mit low-T4 kritischere Verläufe zeigen, stimmt mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein. Jedoch spielt die Verringerung des TSH dort für das *Outcome* keine Rolle [90]. Da wir keine signifikant erhöhte Mortalität bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen erkennen konnten, wurden die beiden Gruppen mit vermindertem fT4, also diejenigen mit schwereren Verläufen, nochmals zusammengefasst. Im Vergleich zu den anderen Patienten mit NTIS jedoch mit normalen fT4-Werten war nun eine signifikant höhere Mortalität bei den Patienten mit fT4 Reduktion zu erfassen. Im Vergleich zu den Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage war sie jedoch weiterhin nicht signifikant. Da wir ausschließlich Patienten mit akuter Pankreatitis untersuchten, war die Stichprobe von 59 Patienten insgesamt vergleichsweise gering. Dieser Sachverhalt sollte bei der Interpretation der Ergebnisse mit berücksichtigt werden.

Bereits 1993 konnten Boelen et al. einen Zusammenhang zwischen IL-6 und T3 Konzentration zeigen. Hierbei verhielten sie sich umgekehrt proportional [128]. Wajner et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang von IL-6 und T3, wobei sie noch eine Erklärung dazu lieferten, wie dieser Zusammenhang zustande kommt. Die IL-6-Erhöhung führt zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, was dazu führt, dass D1 und D2 gehemmt werden und damit die Umwandlung von T4 zu T3. D3 kann aufgrund einer transmembranständigen Lage auf extrazelluläre Antioxidantien zurückgreifen und katalysiert weiterhin den Abbau von T4 zu rT3 [100]. Die akute Pankreatitis, mit ihrer frühen nicht-bakteriellen Entzündungsreaktion geht mit erhöhten IL-6-Konzentrationen einher. Dies legt den Verdacht nahe, dass dies auch bei der Entstehung des NTIS dieser Patienten eine Rolle spielt. Hierzu fällt bei den hier untersuchten Patienten auf, dass die Gruppe mit den höchsten IL-6 Werten auch die geringsten fT3 Werte aufweist.

Bereits im Kapitel 1.1.4 wurde betont, dass Patienten mit akuter Pankreatitis von einer frühen enteralen Ernährung profitieren. Hierbei wird vor allem die immunologische Funktion des Darms angeführt sowie eine verminderte bakterielle Translokation bei Nahrungsaufnahme [31, 32]. Zusätzlich hat eine Nahrungskarenz Auswirkungen auf den Schilddrüsenhormonmetabolismus. Mehrere Arbeitsgruppen konnten dabei Abnahmen

der SD-Hormone zeigen [129-131]. Dies weist darauf hin, dass Patienten mit akuter Pankreatitis in vielerlei Hinsicht von einer frühen enteralen Ernährung profitieren können. In unserem Kollektiv wurde generell eine frühenterale Ernährung angestrebt, ein Vergleichskollektiv fehlt hierzu allerdings.

An unserer Studie ist zu kritisieren, dass die Verabreichung von Dopamin, Adrenalin, Amiodaron und Steroiden nicht grundlegend erfasst wurde, obwohl diese Medikamente unter anderem in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis eingreifen [90, 106]. Des Weiteren ist anzumerken, dass die automatische Messung der freien Schilddrüsenhormone mittels des ADVIA Centaur strittig ist. Es wurde gezeigt, dass bei verschiedenen automatischen Assays zur Messung der freien Hormone die Konzentration zu gering gemessen wurde. Allerdings konnte außerdem gezeigt werden, dass in den meisten Fällen durch Rekalibrierung diese Fehler vermieden werden konnten. Trotzdem könnte es sein, dass auch in dieser Arbeit bei zu vielen Patienten falsch niedrige freie Hormone gemessen wurden [132, 133]. Die Messung der Gesamt-SD-Hormone bietet jedoch ebenfalls keine zuverlässigen Rückschlüsse, da die Hormonkonzentration durch die Bindung an Transportproteine beeinflusst wird [133]. Zum einen können bei schwer kranken Patienten veränderte Bindungskapazitäten auftreten, zum anderen kann die Konzentration der Transportproteine selbst verändert sein [86, 117].

Wie oben bereits kurz erwähnt, ist auch das kleine Kollektiv ein Kritikpunkt unserer Studie. Ein Faktor, der bei der Untersuchung der Patienten mit beachtet werden sollte, ist, dass es sich beim Uniklinikum Regensburg um ein großes Zentrum handelt. Daher umfasst das hier untersuchte Patientenkollektiv vor allem schwerst erkrankte Patienten, da die peripheren Krankenhäuser, die an ihre therapeutischen Grenzen stoßen, ihre kritisch Kranken ans UKR verlegen und so insgesamt mit einer höheren Mortalität zu rechnen ist. Die primär intensivmedizinische Überwachung wird großzügig indiziert, was auch den hohen Anteil an Patienten mit ödematöser Pankreatitis und Intensivtherapie erklärt, insbesondere unter Studienbedingungen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Studie bleibt offen, ob es sich bei den Patienten, die eine schwere Form des NTIS entwickeln, um die Patienten handelt, die ohnehin eine kompliziertere Form der Pankreatitis aufweisen und daher diese schwere Form des NTIS zeigen. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Schwere des Verlaufs auf das NTIS zurückzuführen ist, da sich das NTIS im median bei den Patienten schon am

Aufnahmetag entwickelt hat. Diese Frage, die Unklarheit, ob das NTIS eine Schutzfunktion oder eine unzureichende Anpassungsreaktion des Körpers ist, wie auch die daraufhin zu stellenden Fragen der Therapie sollten an größeren Patientenkollektiven durch weitere Studien evaluiert werden.

6 Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis weist bei einem schweren Verlauf nach wie vor eine hohe Letalität auf. Vor allem bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis kommt es zu Komplikationen wie infizierten Nekrosen und Multiorganversagen. Hinzu kommen weitere Phänomene, die auch bei anderen schweren Erkrankungen auftreten und zu einem ungünstigen Verlauf der Grunderkrankung führen [80]. Das *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom*, das bei vielen intensivpflichtigen Erkrankungen auftritt, ist eines davon [90, 93, 95].

In der vorliegenden Arbeit wurden 59 Patienten mit akuter Pankreatitis, die zwischen Mai 2008 und Februar 2012 am Uniklinikum Regensburg behandelt wurden, auf das Vorliegen eines NTIS untersucht. Insgesamt umfasste die prospektive unizentrische Kohortenstudie 75 Patienten, wovon 16 Patienten aufgrund der Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder Thyreostatika ausgeschlossen werden mussten. Mehr als $\frac{2}{3}$ der Patienten mit akuter Pankreatitis wiesen ein NTIS auf (69,5%), 20,3% der Patienten hatten eine euthyreote Stoffwechsellaage und 10,2% zeigten eine andere Schilddrüsenhormonstörung. Die Patienten mit NTIS zeigten unterschiedliche Ausprägungen der hormonellen Veränderungen. Bei 18,6% der Patienten war lediglich das ft_3 vermindert. Bei 18,6% kam es zur Abnahme beider freier SD-Hormone. 15,3% hatten eine Reduktion von ft_3 sowie TSH, 10,2% wiesen eine Verringerung aller drei gemessener Parameter auf und 6,8% hatten lediglich vermindertes TSH.

Im Vergleich der Patienten mit NTIS mit den euthyreoten Patienten fiel eine insgesamt längere Hospitalisierung der Patienten mit NTIS auf. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war länger. Die Anzahl der auf Intensivstation behandelten Patienten und derer die maschinell beatmet wurden war höher. Die Score-Werte, mit Ausnahme des SAPS-II sowie die Entzündungsparameter waren signifikant höher bei Vorliegen eines NTIS. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen fiel auf, dass die Patienten mit geringeren Konzentrationen von ft_4 , insgesamt die meisten signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den euthyreoten Patienten aufwiesen. Allerdings konnte keine signifikant höhere Mortalität aller Patienten mit NTIS im Vergleich zu denen ohne NTIS gezeigt werden. Die Patienten mit vermindertem ft_4 hingegen wiesen im Vergleich zu den Patienten mit anderen Ausprägungen des NTIS eine signifikant höhere Mortalität auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein NTIS mit einem schwereren Verlauf einhergeht.

7 Literaturverzeichnis

1. Pannala, R., M. Kidd, I.M. Modlin: *Acute pancreatitis: a historical perspective*. Pancreas, 2009. 38(4): p. 355-66.
2. Frossard, J.L., M.L. Steer, C.M. Pastor: *Acute pancreatitis*. Lancet, 2008. 371(9607): p. 143-52.
3. Huber, W., R.M. Schmid: *Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Aktuelle Empfehlungen*. Der Internist, 2011. 52(7): p. 823-30, 832.
4. Phillip, V., W. Huber, F. Hagemes, S. Lorenz, et al.: *Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. 9(11): p. 995-1000.e3.
5. Bittinger, M., H. Messmann: *Akute Pankreatitis*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2011. 106(3): p. 221-30.
6. de Beaux, A.C., K.R. Palmer, D.C. Carter: *Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases*. Gut, 1995. 37(1): p. 121-6.
7. Zeng, Y.B., X.B. Zhan, X.R. Guo, H.G. Zhang, et al.: *Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: An analysis of 163 cases*. Journal of Digestive Diseases, 2014.
8. Buter, A., C.W. Imrie, C.R. Carter, S. Evans, et al.: *Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis*. The British Journal of Surgery, 2002. 89(3): p. 298-302.
9. Heuberger, D., C. Ell, J. Pohl: *Die akute Pankreatitis auf der Intensivstation*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2012. 137(22): p. 1171-3.
10. Wang, G.J., C.F. Gao, D. Wei, C. Wang, et al.: *Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis*. World Journal of Gastroenterology, 2009. 15(12): p. 1427-30.
11. Runzi, M., P. Layer: *Drug-associated pancreatitis: facts and fiction*. Pancreas, 1996. 13(1): p. 100-9.
12. Trivedi, C.D., C.S. Pitchumoni: *Drug-induced pancreatitis: an update*. J Clin Gastroenterol, 2005. 39(8): p. 709-16.
13. Lankisch, P.G., M. Droge, F. Gottesleben: *Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity*. Gut, 1995. 37(4): p. 565-7.
14. Beyer, G., J. Menzel, P.C. Krüger, S. Ribback, et al.: *Autoimmunpankreatitis*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2013. 138(46): p. 2359-70.
15. Mitchell, R.M., M.F. Byrne, J. Baillie: *Pancreatitis*. Lancet, 2003. 361(9367): p. 1447-55.
16. Thorboll, J., P. Vilmann, B. Jacobsen, H. Hassan: *Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2004. 39(3): p. 267-9.
17. Lerch, M.M., E. Albrecht, M. Ruthenbürger, J. Mayerle, et al.: *Pathophysiology of alcohol-induced pancreatitis*. Pancreas, 2003. 27(4): p. 291-6.

18. Klar, E., J. Werner: *Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis*. Der Chirurg, 2000. 71(3): p. 253-64.
19. Khanna, A.K., S. Meher, S. Prakash, S.K. Tiwary, et al.: *Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis*. HPB Surgery, 2013. 2013: p. 367581.
20. Schölmerich, J., T. Brännler: *Akute Pankreatitis*, in *Die Intensivmedizin*, Burchardi, H., R. Larsen, et al., Editors. 2011, Springer: Berlin/Heidelberg. p. 579-587.
21. Schölmerich, J.: *Interleukins in acute pancreatitis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement, 1996. 219: p. 37-42.
22. Rakonczay, Z., Jr., P. Hegyi, T. Takacs, J. McCarroll, et al.: *The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis*. Gut, 2008. 57(2): p. 259-67.
23. Zhang, X.P., Z.J. Li, J. Zhang: *Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2009. 8(4): p. 351-7.
24. Werner, J., M.W. Büchler: *Infektionen im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis*. Zentralblatt für Chirurgie, 2007. 132(5): p. 433-7.
25. Carroll, J.K., B. Herrick, T. Gipson, S.P. Lee: *Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment*. American Family Physician, 2007. 75(10): p. 1513-20.
26. Wetter, A., I. Böcker, T. Schlosser: *Grey-Turner-Zeichen bei nekrotisierender Pankreatitis*. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2012. 184(12): p. 1170-1.
27. Tenner, S., J. Baillie, J. DeWitt, S.S. Vege: *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. The American Journal of Gastroenterology, 2013. 108(9): p. 1400-15; 1416.
28. Balthazar, E.J.: *Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation*. Radiology, 2002. 223(3): p. 603-13.
29. Isenmann, R., H.G. Beger: *Natural history of acute pancreatitis and the role of infection*. Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, 1999. 13(2): p. 291-301.
30. Gardner, T.B., S.S. Vege, S.T. Chari, B.T. Petersen, et al.: *Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality*. Pancreatology, 2009. 9(6): p. 770-6.
31. Sun, J.K., X.W. Mu, W.Q. Li, Z.H. Tong, et al.: *Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients*. World Journal of Gastroenterology, 2013. 19(6): p. 917-22.
32. Petrov, M.S.: *Gastric Feeding and "Gut Rousing" in Acute Pancreatitis*. Nutrition in Clinical Practice, 2014.
33. Keim, V.: *Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2005. 43(5): p. 461-6.

34. Tonsi, A.F., M. Bacchion, S. Crippa, G. Malleo, et al.: *Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art*. World Journal of Gastroenterology, 2009. 15(24): p. 2945-59.
35. Dellinger, E.P., J.M. Tellado, N.E. Soto, S.W. Ashley, et al.: *Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Annals of Surgery, 2007. 245(5): p. 674-83.
36. Guidelines, A.P., W.G. IAP/APA: *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis*. Pancreatology, 2013. 13(4 Suppl 2): p. e1-15.
37. van Santvoort, H.C., M.G. Besselink, O.J. Bakker, H.S. Hofker, et al.: *A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis*. The New England Journal of Medicine, 2010. 362(16): p. 1491-1502.
38. Brännler, T., J. Langgartner, S. Lang, C.E. Wrede, et al.: *Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter?* World Journal of Gastroenterology, 2008. 14(5): p. 725-30.
39. Brännler, T., J. Langgartner, S. Lang, N. Zorger, et al.: *Percutaneous necrosectomy in patients with acute, necrotizing pancreatitis*. European Radiology, 2008. 18(8): p. 1604-1610.
40. Dahl, B., H. Seifert: *Pankreasnekrose: Pro endoskopische Therapie*. Der Chirurg, 2011. 82(6): p. 500-2, 504-6.
41. Patrzyk, M., S. Maier, A. Busemann, A. Glitsch, et al.: *Therapie von Pankreaspseudozysten : Endoskopie vs. Chirurgie*. Der Chirurg, 2013. 84(2): p. 117-24.
42. Werner, J., M.W. Büchler: *Pankreasnekrose: Pro chirurgische Therapie*. Der Chirurg, 2011. 82(6): p. 507-13.
43. Ranson, J.H., K.M. Rifkind, D.F. Roses, S.D. Fink, et al.: *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis*. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1974. 139(1): p. 69-81.
44. Ranson, J.H., B.S. Pasternack: *Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis*. Journal of Surgical Research, 1977. 22(2): p. 79-91.
45. Eachempati, S.R., L.J. Hydo, P.S. Barie: *Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score*. Archives of Surgery, 2002. 137(6): p. 730-6.
46. Blamey, S.L., C.W. Imrie, J. O'Neill, W.H. Gilmour, et al.: *Prognostic factors in acute pancreatitis*. Gut, 1984. 25(12): p. 1340-6.
47. Imrie, C.W., I.S. Benjamin, J.C. Ferguson, A.J. McKay, et al.: *A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis*. The British Journal of Surgery, 1978. 65(5): p. 337-41.
48. Wilson, C., D.I. Heath, C.W. Imrie: *Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems*. The British Journal of Surgery, 1990. 77(11): p. 1260-4.
49. Knaus, W.A., E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman: *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical Care Medicine, 1985. 13(10): p. 818-29.

50. Le Gall, J.R., P. Loirat, A. Alperovitch, P. Glaser, et al.: *A simplified acute physiology score for ICU patients*. Critical Care Medicine, 1984. 12(11): p. 975-7.
51. Agha, A., T. Bein, D. Fröhlich, S. Höfler, et al.: *"Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten*. Der Chirurg, 2002. 73(5): p. 439-42.
52. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, F. Saulnier: *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 1993. 270(24): p. 2957-63.
53. Marshall, J.C., D.J. Cook, N.V. Christou, G.R. Bernard, et al.: *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Critical Care Medicine, 1995. 23(10): p. 1638-52.
54. Padilha, K.G., R.M. Sousa, M. Kimura, A.M. Miyadahira, et al.: *Nursing workload in intensive care units: a study using the Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28)*. Intensive and Critical Care Nursing, 2007. 23(3): p. 162-9.
55. Unertl, K., B.M. Kottler: *Prognostische Scores in der Intensivmedizin*. Anaesthesist, 1997. 46(6): p. 471-80.
56. Sathyanarayan, G., P.K. Garg, H. Prasad, R.K. Tandon: *Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2007. 22(4): p. 550-4.
57. Pierrakos, C., J.L. Vincent: *Sepsis biomarkers: a review*. Critical Care, 2010. 14(1): p. R15.
58. Nobre, V., S. Harbarth, J.D. Graf, P. Rohner, et al.: *Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008. 177(5): p. 498-505.
59. Tschaikowsky, K., M. Hedwig-Geissing, G.G. Braun, M. Radespiel-Troeger: *Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis*. Journal of Critical Care, 2011. 26(1): p. 54-64.
60. Delves, P.J., I.M. Roitt: *The immune system. First of two parts*. The New England Journal of Medicine, 2000. 343(1): p. 37-49.
61. Gressner, A.M., O.A. Gressner: *C- Reaktives Protein*, in *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, Gressner, A.M., T. Arndt, Editors. 2013, Springer: Berlin/Heidelberg. p. S.359-361.
62. Sölter, J., G. Uhlenbruck: *Neue Aspekte des C-reaktiven Proteins*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1982. 107(10): p. 391-4.
63. Clyne, B., J.S. Olshaker: *The C-reactive protein*. The Journal of Emergency Medicine, 1999. 17(6): p. 1019-25.
64. Matull, W.R., S.P. Pereira, J.W. O'Donohue: *Biochemical markers of acute pancreatitis*. Journal of Clinical Pathology, 2006. 59(4): p. 340-4.
65. Brunkhorst, F.M.: *Sepsismarker - was ist sinnvoll?* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2008. 133(48): p. 2512-5.

66. Mayerle, J., C.D. Heidecke, M. Kraft, M.M. Lerch: *Internistische Therapie der akuten Pankreatitis*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2008. 133(38): p. 1911-6.
67. Büchler, M., P. Malfertheiner, C. Schoetensack, W. Uhl, et al.: *Wertigkeit biochemischer und bildgebender Verfahren für Diagnose und Prognose der akuten Pankreatitis - Ergebnisse einer prospektiven klinischen Untersuchung*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 1986. 24(2): p. 100-9.
68. Neoptolemos, J.P., E.A. Kemppainen, J.M. Mayer, J.M. Fitzpatrick, et al.: *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study*. Lancet, 2000. 355(9219): p. 1955-60.
69. Messmann, H., M. Reng, J. Schölmerich: *Zytokine bei akuter Pankreatitis – Pathophysiologische Bedeutung sowie diagnostische und therapeutische Implikation*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 1998. 35(7): p. 574-581.
70. Heinrich, P.C., I. Behrmann, S. Haan, H.M. Hermanns, et al.: *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation*. The Biochemical Journal, 2003. 374(Pt 1): p. 1-20.
71. Marshall, J.C., K. Reinhart: *Biomarkers of sepsis*. Critical Care Medicine, 2009. 37(7): p. 2290-8.
72. Pezzilli, R., G.V. Melzi d'Eril, A.M. Morselli-Labate, G. Merlini, et al.: *Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis*. Digestive Diseases and Sciences, 2000. 45(6): p. 1072-8.
73. Mandi, Y., G. Farkas, T. Takacs, K. Boda, et al.: *Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis*. International Journal of Pancreatology, 2000. 28(1): p. 41-9.
74. Harbarth, S., K. Holeckova, C. Froidevaux, D. Pittet, et al.: *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2001. 164(3): p. 396-402.
75. Köhrle, J., G. Brabant: *Synthese, Stoffwechsel und Diagnostik der Schilddrüsenhormone*. Der Internist, 2010. 51(5): p. 559-60, 562-7.
76. Gärtner, R.: *Wichtige Spurenelemente für die Schilddrüse*. Prävention und Gesundheitsförderung, 2007. 2(3): p. 185-190.
77. Yen, P.M.: *Physiological and molecular basis of thyroid hormone action*. Physiological Reviews, 2001. 81(3): p. 1097-142.
78. Füger, B.J., G. Zettinig, C. Pirich, R. Dudczak: *Jodstoffwechsel*. Journal für Ernährungsmedizin, 2002. 4 (2).
79. Fonseca, T.L., M. Correa-Medina, M.P. Campos, G. Wittmann, et al.: *Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression*. The Journal of Clinical Investigation, 2013. 123(4): p. 1492-500.
80. Brännler, T., C.E. Wrede: *Endokrine Störungen bei kritisch Kranken*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2005. 42(8): p. 639-652.
81. Köhrle, J.: *The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action*. Cellular and Molecular Life Science, 2000. 57(13-14): p. 1853-63.

82. Chopra, I.J.: *Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer?* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997. 82(2): p. 329-34.
83. Bianco, A.C., D. Salvatore, B. Gereben, M.J. Berry, et al.: *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. Endocrine Reviews, 2002. 23(1): p. 38-89.
84. Friesema, E.C., J. Jansen, T.J. Visser: *Thyroid hormone transporters*. Biochemical Society Transactions, 2005. 33(Pt 1): p. 228-32.
85. Mortoglou, A., H. Candiloros: *The serum triiodothyronine to thyroxine (T3/T4) ratio in various thyroid disorders and after Levothyroxine replacement therapy*. Hormones (Athens), 2004. 3(2): p. 120-6.
86. Wang, F., W. Pan, H. Wang, S. Wang, et al.: *Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study*. Critical Care, 2012. 16(1): p. R11.
87. Ray, D.C., A. Macduff, G.B. Drummond, E. Wilkinson, et al.: *Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness*. Intensive Care Medicine, 2002. 28(9): p. 1301-8.
88. Köhrle, J.: *Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family*. Molecular and Cellular Endocrinology, 1999. 151(1-2): p. 103-19.
89. Economidou, F., E. Douka, M. Tzanela, S. Nanas, et al.: *Thyroid function during critical illness*. Hormones (Athens), 2011. 10(2): p. 117-24.
90. Plikat, K., J. Langgartner, R. Buettner, L.C. Bollheimer, et al.: *Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit*. Metabolism, 2007. 56(2): p. 239-44.
91. Peeters, R.P., P.J. Wouters, H. van Toor, E. Kaptein, et al.: *Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005. 90(8): p. 4559-65.
92. Meyer, S., P. Schuetz, M. Wieland, C. Nusbaumer, et al.: *Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis?* Endocrine, 2011. 39(2): p. 167-74.
93. Ilias, I., K. Stamoulis, A. Armaganidis, P. Lyberopoulos, et al.: *Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit*. Hormones (Athens), 2007. 6(3): p. 218-26.
94. Becker, R.A., G.M. Vaughan, M.G. Ziegler, L.G. Seraile, et al.: *Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury*. Critical Care Medicine, 1982. 10(12): p. 870-5.
95. Bello, G., M.A. Pennisi, L. Montini, S. Silva, et al.: *Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU*. Chest, 2009. 135(6): p. 1448-54.
96. Gärtner, R.: *Non-Thyroidal-Illness-Syndrom (NTIS) bei Patienten mit prolongierter Beatmung*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2010. 47(3): p. 215-217.
97. Karga, H., P. Papaioannou, K. Venetsanou, F. Papandroulaki, et al.: *The role of cytokines and cortisol in the non-thyroidal illness syndrome following acute*

- myocardial infarction*. European Journal of Endocrinology, 2000. 142(3): p. 236-42.
98. Gardner, D.F., M.M. Kaplan, C.A. Stanley, R.D. Utiger: *Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation*. The New England Journal of Medicine, 1979. 300(11): p. 579-84.
 99. Stathatos, N., C. Levetan, K.D. Burman, L. Wartofsky: *The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone*. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. 15(4): p. 465-78.
 100. Wajner, S.M., I.M. Goemann, A.L. Bueno, P.R. Larsen, et al.: *IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells*. The Journal of Clinical Investigation, 2011. 121(5): p. 1834-45.
 101. Selvaraj, N., Z. Bobby, M.G. Sridhar: *Is euthyroid sick syndrome a defensive mechanism against oxidative stress?* Medical Hypotheses, 2008. 71(3): p. 404-5.
 102. Peeters, R.P., P.J. Wouters, E. Kaptein, H. van Toor, et al.: *Reduced Activation and Increased Inactivation of Thyroid Hormone in Tissues of Critically Ill Patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. 88(7): p. 3202-3211.
 103. Chopra, I.J., T.-S. Huang, A. Beredo, D.H. Solomon, et al.: *Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to 3,5,3'-Triiodothyronine in Sera of Patients with Nonthyroidal Illnesses*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. 60(4): p. 666-672.
 104. Chopra, I.J., D.E. Williams, J. Orgiazzi, D.H. Solomon: *Opposite Effects of Dexamethasone on Serum Concentrations of 3, 3',5'-Triiodothyronine (Reverse T3) and 3,3',5'-Triiodothyronine (T3)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1975. 41(5): p. 911-920.
 105. Kaptein, E.M., P.M. Egodage, M.T. Hoopes, A.G. Burger: *Amiodarone alters thyroxine transfer and distribution in humans*. Metabolism, 1988. 37(12): p. 1107-1113.
 106. Wiersinga, W.M.: *Amiodarone and the Thyroid*, in *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*, Barlow, J.W., A.P. Weetman, Editors. 1997, Springer: Berlin/Heidelberg. p. 225-287.
 107. Steinsapir, J., A.C. Bianco, C. Buettner, J. Harney, et al.: *Substrate-Induced Down-Regulation of Human Type 2 Deiodinase (hD2) Is Mediated through Proteasomal Degradation and Requires Interaction with the Enzyme's Active Center*. Endocrinology, 2000. 141(3): p. 1127-1135.
 108. Leonard, J.L., C.A. Siegrist-Kaiser, C.J. Zuckerman: *Regulation of type II iodothyronine 5'-deiodinase by thyroid hormone. Inhibition of actin polymerization blocks enzyme inactivation in cAMP-stimulated glial cells*. The Journal of Biological Chemistry, 1990. 265(2): p. 940-6.
 109. St. Germain, D.L.: *The Effects and Interactions of Substrates, Inhibitors, and the Cellular Thiol- Disulfide Balance on the Regulation of Type II Iodothyronine 5'-Deiodinase*. Endocrinology, 1988. 122(5): p. 1860-1868.
 110. Mebis, L., L. Langouche, T.J. Visser, G. Van den Berghe: *The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007. 92(8): p. 3330-3.

111. Kwakkel, J., H.C. van Beeren, M.T. Ackermans, M.C. Platvoet-Ter Schiphorst, et al.: *Skeletal muscle deiodinase type 2 regulation during illness in mice*. Journal of Endocrinology, 2009. 203(2): p. 263-70.
112. Yamazaki, K., E. Yamada, Y. Kanaji, K. Shizume, et al.: *Interleukin-6 (IL-6) inhibits thyroid function in the presence of soluble IL-6 receptor in cultured human thyroid follicles*. Endocrinology, 1996. 137(11): p. 4857-63.
113. Fliers, E., S.E. Guldenaar, W.M. Wiersinga, D.F. Swaab: *Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997. 82(12): p. 4032-6.
114. Docter, R., E.P. Krenning, M. de Jong, G. Hennemann: *The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism*. Clinical Endocrinology (Oxf), 1993. 39(5): p. 499-518.
115. Van den Berghe, G., F. de Zegher, R.C. Baxter, J.D. Veldhuis, et al.: *Neuroendocrinology of Prolonged Critical Illness: Effects of Exogenous Thyrotropin-Releasing Hormone and Its Combination with Growth Hormone Secretagogues*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. 83(2): p. 309-319.
116. Hennemann, G., R. Docter, E.C. Friesema, M. de Jong, et al.: *Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability*. Endocrine Reviews, 2001. 22(4): p. 451-76.
117. Jirasakuldech, B., G.C. Schussler, M.G. Yap, H. Drew, et al.: *A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000. 85(11): p. 3996-9.
118. Afandi, B., G.C. Schussler, A.H. Arafeh, A. Boutros, et al.: *Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery*. Metabolism, 2000. 49(2): p. 270-4.
119. Schilling, T., M. Gründling, C. Strang, K.-U. Möritz, et al.: *Effects of dopexamine, dobutamine or dopamine on prolactin and thyreotropin serum concentrations in high-risk surgical patients*. Intensive Care Medicine, 2004. 30(6): p. 1127-1133.
120. Chopra, I.J., P. Taing, L. Mikus: *Direct determination of free triiodothyronine (T3) in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay (RIA)*. Thyroid, 1996. 6(4): p. 255-9.
121. Hamblin, P.S., S.A. Dyer, V.S. Mohr, B.A. Le Grand, et al.: *Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986. 62(4): p. 717-22.
122. Brent, G.A., J.M. Hershman: *Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986. 63(1): p. 1-8.
123. Klemperer, J.D., I. Klein, M. Gomez, R.E. Helm, et al.: *Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery*. The New England Journal of Medicine, 1995. 333(23): p. 1522-7.
124. Utiger, R.D.: *Altered Thyroid Function in Nonthyroidal Illness and Surgery — To Treat or Not to Treat?* The New England Journal of Medicine, 1995. 333(23): p. 1562-1563.

125. Burman, K.D., L. Wartofsky, R.E. Dinterman, P. Kesler, et al.: *The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion*. Metabolism, 1979. 28(8): p. 805-813.
126. Van den Berghe, G., R.C. Baxter, F. Weekers, P. Wouters, et al.: *The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone*. Clinical Endocrinology, 2002. 56(5): p. 655-669.
127. Weekers, F., M. Michalaki, W. Coopmans, E. Van Herck, et al.: *Endocrine and metabolic effects of growth hormone (GH) compared with GH-releasing peptide, thyrotropin-releasing hormone, and insulin infusion in a rabbit model of prolonged critical illness*. Endocrinology, 2004. 145(1): p. 205-13.
128. Boelen, A., M.C. Platvoet-Ter Schiphorst, W.M. Wiersinga: *Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993. 77(6): p. 1695-9.
129. Harris, A.R., S.L. Fang, A.G. Vagenakis, L.E. Braverman: *Effect of starvation, nutriment replacement, and hypothyroidism on in vitro hepatic T4 to T3 conversion in the rat*. Metabolism, 1978. 27(11): p. 1680-90.
130. Eisenstein, Z., S. Hagg, A.G. Vagenakis, S.L. Fang, et al.: *Effect of Starvation on the Production and Peripheral Metabolism of 3,3',5'-Triiodothyronine in Euthyroid Obese Subjects*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1978. 47(4): p. 889-893.
131. Boelen, A., W.M. Wiersinga, E. Fliers: *Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis*. Thyroid, 2008. 18(2): p. 123-9.
132. Faix, J.D.: *Principles and pitfalls of free hormone measurements*. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 27(5): p. 631-45.
133. Thienpont, L.M., K. Van Uytvanghe, K. Poppe, B. Velkeniers: *Determination of free thyroid hormones*. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 27(5): p. 689-700.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Parameter des Ranson-Scores	16
Tabelle 2: Erfasste Parameter des Imrie-Scores.....	17
Tabelle 3: Erhobene Parameter des APACHE-II-Scores.....	17
Tabelle 4: Altersbewertung des APACHE-II-Scores	18
Tabelle 5: Erfasste Parameter des SAPS-II.....	19
Tabelle 6: Übersicht Laborwerte und -methoden – Blutbild	35
Tabelle 7: Übersicht Laborwerte und -methoden – Klinische Chemie.....	36
Tabelle 8: Übersicht demographische Daten (Patienten mit NTIS)	49
Tabelle 9: Übersicht Genese (Patienten mit NTIS)	50
Tabelle 10: Übersicht der Pankreatitis (Patienten mit NTIS)	51
Tabelle 11: Mediane Score-Punkte (Patienten mit NTIS).....	56
Tabelle 12: Übersicht demographische Daten (Patienten ohne NTIS)	63
Tabelle 13: Übersicht Patienten mit und ohne NTIS	71
Tabelle 14: Übersicht Patienten mit NTIS und euthyreote Patienten.....	72
Tabelle 15: Übersicht Patienten mit NTIS und Patienten mit anderer SD-Störung	74
Tabelle 16: Zusammenfassung der Risikofaktoren	84

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelkreis der Schilddrüsenhormonausschüttung	24
Abbildung 2: Patientenübersicht.....	37
Abbildung 3: Genese der akuten Pankreatitis (Gesamtpatienten)	38
Abbildung 4: Genese nach Geschlecht (Gesamtpatienten)	39
Abbildung 5: Art der Pankreatitis (Gesamtpatienten)	40
Abbildung 6: Art der Pankreatitis nach Geschlecht (Gesamtpatienten)	41
Abbildung 7: Schilddrüsenveränderungen (Gesamtpatienten)	43
Abbildung 8: Mediane Punkte des SAPS-II am Aufnahmetag (Gesamtpatienten).....	44
Abbildung 9: Überblick der Therapie (Gesamtpatienten)	45
Abbildung 10: Outcome (Gesamtpatienten)	47
Abbildung 11: Art der Pankreatitis (Patienten mit NTIS)	52
Abbildung 12: Mediane Gesamt-Aufenthaltsdauer (Patienten mit NTIS)	54
Abbildung 13: Überblick der Therapie (Patienten mit NTIS).....	58
Abbildung 14: Überblick der Therapie (Patienten mit fT3 + fT4 ↓)	59
Abbildung 15: Überblick der Therapie (Patienten mit fT3 + TSH ↓)	60
Abbildung 16: Überblick der Therapie (Patienten mit fT3 + fT4 + TSH ↓)	60
Abbildung 17: Outcome (Patienten mit NTIS)	62
Abbildung 18: Ätiologie der Pankreatitis (Patienten ohne NTIS)	64
Abbildung 19: Art der Pankreatitis (Patienten ohne NTIS)	65
Abbildung 20: Mediane Aufenthaltsdauer insgesamt (Patienten ohne NTIS)	66
Abbildung 21: Mediane Punkte des SAPS-II am Aufnahmetag (Patienten ohne NTIS).....	68
Abbildung 22: Überblick der Therapie (Patienten ohne NTIS)	69
Abbildung 23: Überblick der Therapie (euthyreote Patienten)	70
Abbildung 24: Art der Pankreatitis der Patienten mit NTIS, der euthyreoten Patienten und der Patienten mit anderer Störung	75
Abbildung 25: Aufenthaltsdauer der verschiedenen Gruppen	76
Abbildung 26: Scores der verschiedenen Gruppen	78
Abbildung 27: Mediane CRP und IL-6 Werte der verschiedenen Gruppen	80
Abbildung 28: Medianes PCT der verschiedenen Gruppen	81
Abbildung 29: Übersicht über die Therapie der einzelnen Gruppen	83

10 Abkürzungsverzeichnis

APACHE-II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
cAMP	cyclische Adenosinmonophosphat
CLIA	Chemilumineszenz- Immunoassay
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
d 0	Tag 0
D1	Deiodinase Typ I
D2	Deiodinase Typ II
D3	Deiodinase Typ III
ERCP	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
ESS	Euthyroid-Sick-Syndrome
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GCS	Glasgow Coma Scale
GHRP-2	Growth-Hormone-Releasing-Peptide-2
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
gp 130	Glykoprotein 130
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL-	Interleukin
JAK/STAT	Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
KM-CT	Kontrastmittelgestützte Computertomographie
MAPK	Mitogen activated Protein Kinase
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
NF-κB	Nuclear factor-kappa light chain enhancer of activated B-cells
NO	Stickstoffmonoxid

NTIS	Non-Thyroidal-Illness-Syndrom
OP	Operation
PAF	Platelet activating factor
PCT	Procalcitonin
rT3	reverses Triiodothyronin
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Schilddrüse
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
T2	Diiodthyronin
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
UKR	Uniklinikum Regensburg
ZVD	Zentralvenöser Druck
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

11 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank PD Dr. med. Tanja Brännler für die Überlassung des Themas, die hervorragende und geduldige Betreuung, die schnelle Beantwortung von Fragen und die tatkräftige Unterstützung.

Ich danke Dr. med. Stefanie Lang, die jederzeit bei der Durchführung der Studie behilflich war und mich ebenfalls immer unterstützt hat.

Weiterhin gilt mein Dank allen Ärztinnen und Ärzten, Pflegerinnen und Pflegern sowie dem Blutentnahmedienst der Stationen 10, 14, 15 und 92 für die Unterstützung bei der Probengewinnung.

Herzlich danke ich meinen fleißigen Korrekturlesern, besonders Andreas und Daniel.

In besonderer Weise möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und vor allem meinem Partner für die umfassende Unterstützung und Geduld bedanken. Abschließend danke ich meinem Papa für sein unermüdliches Interesse, ihm sei diese Arbeit gewidmet.